

مقایسه اثرات دوزیمتریکی و زیست‌پرتویی روش‌های مختلف پرتودرمانی با شدت تعدیل شده با توجه به حجم مشترک بین بافت هدف با اندام‌های بحرانی رکتوم و مثانه در بیماران دچار سرطان پروستات

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۲۳ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۲/۰۱ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۲/۳۱

زمینه و هدف: یکی از روش‌های پرکاربرد پرتودرمانی پروستات، پرتودرمانی با شدت تعدیلی (Intensity-modulated radiation therapy, IMRT) می‌باشد که با روش‌های مختلفی انجام می‌شود. هدف این پژوهش، مقایسه اثرات دوزیمتریکی و زیست‌پرتویی روش‌های مختلف IMRT پروستات با توجه به درصد حجم مشترک بین بافت هدف و اندام‌های بحرانی به‌عنوان متغیر آناتومیکی بیماران بود.

روش بررسی: این پژوهش، مطالعه‌ای مقطعی، تحلیلی و کمی بود که از فروردین ۱۳۹۵ تا خرداد ۱۳۹۷ در مرکز پرتودرمانی بیمارستان شهدای تجریش و گروه فیزیک پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شد. چهار روش پرتودرمانی IMRT (۹، ۷ و ۵ میدانه و خودکار) بر روی تصاویر سی تی ۶۳ بیمار طراحی شدند. اثرات زیست‌پرتویی بر اندام‌های حیاتی (مثانه و رکتوم) و همچنین بافت هدف با روش سریالیتهی نسبی محاسبه گردید. نتایج روش‌های مختلف پرتودرمانی با یکدیگر بر مبنای متغیر آناتومیکی مقایسه شدند.

یافته‌ها: برای بیماران با حجم مشترک بین صفر تا ۱۵٪، اختلافی بین متغیرهای زیست‌پرتویی در روش‌های مختلف IMRT مشاهده نشد. با افزایش درصد حجم مشترک، احتمال‌های کنترل تومور و کنترل تومور بدون آسیب، کاهش و احتمال آسیب به بافت نرمال، افزایش داشتند. در تمام مقادیر حجم مشترک، روش‌های ۹ و ۷ میدانه با یکدیگر تفاوت معناداری نداشتند ($P=0/06$). در حجم‌های مشترک بیشتر از ۳۰٪، روش‌های ۹ و ۷ میدانه مقادیر زیست‌پرتویی بهتری داشتند ($P=0/009$).

نتیجه‌گیری: در بیماران با درصد حجم مشترک پایین، می‌توان از هر کدام از روش‌های IMRT استفاده کرد، اما در حجم‌های مشترک بالا ($>30\%$) روش‌های ۹ و ۷ میدانه نتایج مناسب‌تری دارند. می‌توان به جای روش ۹ میدانه به‌ویژه در مواردی با عدم قطعیت زیاد در تنظیم بیمار، از روش ۷ میدانه استفاده کرد.

کلمات کلیدی: پژوهش‌های مقطعی، پرتودرمانی با شدت تعدیل شده، احتمالات، سرطان پروستات، اثرات زیست‌پرتویی، طراحی درمان.

امین بنایی^۱، بیژن هاشمی^{*۱}
محسن بخشنده^۲، بهرام مفید^۳

۱- گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲- گروه پرتوشناسی تشخیصی، دانشکده پیراپزشکی، دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- گروه پرتودرمانی-انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تقاطع جلال آل‌احمد و بزرگراه چمران.

تلفن: ۸۲۸۳۸۹۲-۰۲۱
E-mail: bhashemi@modares.ac.ir

مقدمه

سرطان بین مردان به حساب آورد^(۱) پرتودرمانی خارجی با تابش فوتونی به‌عنوان یکی از روش‌های درمانی جایگاه ویژه‌ای در درمان این سرطان در مراحل مختلف دارد. از پرتودرمانی خارجی در بیماران با ریسک بسیار کم تا ریسک بسیار بالا با مقادیر دوز تابشی و اهداف

سرطان پروستات یکی از سرطان‌های شایع بین مردان می‌باشد، به‌طوری که می‌توان آن را یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها و شایع‌ترین

طراحی درمان بیماران در مرکز پرتودرمانی بیمارستان شهدای تجریش تهران و تحلیل اطلاعات و به‌دست آوردن اثرات زیست‌پرتویی روش‌های مختلف IMRT در گروه فیزیک پزشکی دانشگاه تربیت مدرس که این پژوهش با نظارت این دانشگاه صورت گرفته است، انجام شد. تصاویر سی‌تی‌اسکن و MRI وزن داده شده T2 از ۶۳ بیمار دارای سرطان پروستات در مرحله‌های T2a تا T3a که پرتودرمانی با شدت مدوله‌شده برای آن‌ها تجویز شده بود، تهیه شد. داده‌های این بیماران به صورت تصادفی از بین مراجعه‌کنندگان به بخش پرتودرمانی که برای آن‌ها تکنیک IMRT تجویز شده بود، انتخاب شدند. با توجه به مطالعات پیشین و تعداد بیماران موجود در بررسی‌های گذشته، همچنین مدت زمان محدود انجام پژوهش، داده‌های ۶۳ بیمار مورد استفاده قرار گرفت.^{۱۹-۲۱}

تصاویر سی‌تی‌اسکن با دستگاه ۱۶ اسلایس زیمنس (Siemens Emotion System, Siemens Company, Germany) با اندازه تصویر ۵۱۲×۵۱۲ پیکسل و ضخامت اسلایس ۳ تا ۵ mm تهیه شدند. تصاویر MRI نیز با استفاده از دستگاه ۱,۵ تسلا زیمنس (Siemens Avanto Scanner, Siemens Company, Germany) و با استفاده از کوئل و توالی پالس اسپین-اکو سریع (TR:3000ms و TE:100ms) تهیه شدند. تصاویر MRI و CT به‌منظور مشخص شدن دقیق‌تر اندام‌های حساس به پرتو بر مبنای لندمارک‌های استخوانی ادغام شدند. به‌منظور طراحی درمان صحیح، همه بیماران چه در هنگام تصویربرداری و چه در هنگام پرتودرمانی با مثنای به‌نسبت پر و رکتوم خالی حضور یافتند.

طراحی درمان بیماران با Eclipse software, version 11 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) بر روی تصاویر تهیه شده انجام شد. حجم ریشه تومور، همان حجم تومور بالینی (Clinical tumor volume, CTV) در نظر گرفته شد. این حجم شامل پروستات برای بیماران با ریسک کم و ساختارهای پروستات و غدد سمینال و زیکول برای بیماران با ریسک متوسط و بالا بود. به منظور در نظر گرفتن خطاهای مکان‌دهی به بیمار و تجهیزات، حاشیه‌ای به اندازه ۱ cm پیرامون حجم تومور بالینی در همه راستاها به جز راستای خلفی که ۰/۸ cm بود، اضافه شد و حجم تومور طراحی شده (Planning tumor volume, PTV) که بافت هدف می‌باشد، به‌دست آمد. هدف از پرتودرمانی، رساندن دوز ۷۰/۲ گری در ۲۶ جلسه

درمانی متفاوت استفاده می‌شود.^{۲۲} با پیشرفت فناوری و معرفی روش‌های جدید، پرتودرمانی خارجی با تابش فوتونی نیز پیشرفت‌های زیادی داشته است. با وجود روش‌های جدیدی مانند پرتودرمانی دورانی (Arc therapy)، پرتودرمانی دورانی با مدولاسیون حجمی (Volumetric modulated arc therapy, VMAT)، توموترابی (Tomotherapy) که در دهه اخیر معرفی شده‌اند، اما روش پرتودرمانی با شدت مدوله‌شده به دلیل ارزان‌تر بودن تجهیزات و همچنین قابل اعتماد بودن نتایج کاربرد بیشتری را در بالین دارد.^۹ هدف از انجام پرتودرمانی، رساندن دوز تابشی تجویز شده به بافت هدف و جلوگیری از رسیدن دوز تابشی به بافت‌ها و ساختارهای حساس به پرتو می‌باشد.^۳ با پیشرفت روش‌های پرتودرمانی، سعی شده است، دوزی که به ساختارهای حساس و سالم می‌رسد کاهش پیدا کند، ولی دوز تابشی به بافت هدف به صورت یکنواخت و با مقدار تجویز شده به هدف برسد. اثرات زیست‌پرتویی (رادیوبیولوژیکی) میزان و احتمال ایجاد آسیب در بافت‌های سالم و احتمال کنترل و از بین بردن تومور را نشان می‌دهند. احتمال ایجاد آسیب در بافت سالم Normal tissue complication probability, NTCP یا به اختصار NTCP و احتمال کنترل تومور Tumor control probability, TCP مهم‌ترین فاکتورهای هستند که در روش‌های مختلف ارزیابی آسیب‌های زیست‌پرتویی محاسبه می‌شوند.^{۶-۹}

پژوهش‌های زیادی در رابطه با IMRT انجام شده است که بیشتر در رابطه با مقایسه IMRT با سایر متدهای پرتودرمانی نظیر متدهای جدیدتر (مانند VMAT یا Arc therapy) و متدهای قدیمی‌تر (مانند روش‌های تطبیقی یا سنتی پرتودرمانی) انجام شده است.^{۱۰-۱۶} هدف از انجام این پژوهش، مقایسه اثرات دوزیمتریکی و زیست‌پرتویی روش‌های مختلف IMRT با توجه به حجم مشترک بین بافت هدف با اندام‌های بحرانی رکتوم و مثنای در بیماران دچار سرطان پروستات بود.

روش بررسی

این پژوهش، مطالعه‌ای مقطعی، تحلیلی و کمی بود که از فروردین ۱۳۹۵ تا خرداد ۱۳۹۷ انجام گرفت. گردآوری داده‌ها و

NTCP برای بافت‌های مثانه، رکتوم و همچنین مقادیر " احتمال کنترل تومور" (tumor control probability, TCP) و احتمال کنترل تومور بدون ایجاد آسیب نیز برای بافت هدف برای هر یک از بیماران در هر یک از روش‌ها، با روش سریالیتهی نسبی به دست آمد.^{۱۷ و ۱۸ و ۱۹} نحوه محاسبه مقادیر احتمال کنترل تومور و آسیب به بافت سالم به صورت خلاصه در ذیل آورده شده است.

در مدل‌های معمول TCP، فرض بر این است که تعداد سلول‌های کلونوژنیک (ایجاد کننده کلونی) تومور که قادر به تولید مثل هستند، از توزیع پواسون پیروی می‌کنند.^{۲۴} اگر تعداد سلول‌های اولیه N باشد، تعداد سلول‌های زنده مانده را می‌توان برابر با SN فرض کرد که S، فاکتور بقا پس از دوره پرتودرمانی است و احتمال کنترل تومور در واقع به صورت احتمال بقا بدون کلونوژنیک به صورت رابطه زیر می‌شود.

$$TCP = \exp(-SN) \quad \text{رابطه ۱}$$

همچنین از رابطه دوز-پاسخ که به صورت خطی-توان دو (Linear quadratic) می‌باشد نیز، رابطه مقدار بقا را پس از دوز تابشی مشخصی بیان می‌شود، که در آن پارامترهای α و β مشخصه بافت بوده و d نیز دوز دریافتی در جلسه پرتودرمانی می‌باشد.^{۲۵}

$$S(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad \text{رابطه ۲}$$

با ترکیب روابط ۱ و ۲ با یکدیگر، از رابطه زیر می‌توان TCP را برای حجم کوچکی از بافت که دوز مشخص و یکنواختی دریافت می‌کند، محاسبه نمود.

$$TCP_{diff} = \exp(-\exp(\alpha\gamma - \alpha d - \beta d^2)) \quad \text{رابطه ۳}$$

در رابطه بالا $\exp(\alpha\gamma)$ بیانگر تعداد سلول‌های اولیه (N) می‌باشد. در نهایت مقدار TCP کل نیز از ضرب TCP های جزئی به دست می‌آید. در رابطه زیر M تعداد کل وکسل‌هایی است که در هر وکسل دوز دریافتی یکنواخت بوده است. V_i نیز حجم نسبی آن وکسل نسبت به حجم کل اندام می‌باشد.

$$TCP = \prod_{i=1}^M TCP_{diff}^{V_i} \quad \text{رابطه ۴}$$

در مدل‌های معمول TCP، دو پارامتر شکل زیگموئیدی نمودار را تعیین می‌کنند، D50 (دوزی که باعث کنترل ۵۰٪ تومور می‌شود) و گرادیان دوز-پاسخ نرمالیزه شده ($\gamma = D \frac{dTCP}{dD}$) که در دوز D50 ارزیابی می‌شود.

پرتودرمانی (Hypofraction) به این حجم به صورت یکنواخت و جلوگیری از رسیدن دوز به سایر ساختارها می‌باشد. میدان‌های تابشی برای روش‌های ۹، ۷ و ۵ میدانه براساس زوایای جدول ۱ به صورت هم‌مرکز و هم‌صفحه برای هر بیمار طراحی شدند. تعیین تعداد و زوایای میدان در روش خودکار، به نرم‌افزار طراحی درمان سپرده شد. اندازه میدان‌های تابشی براساس اندازه سطح مقطع بافت هدف در هر میدان تابشی به‌علاوه حاشیه‌هایی تعیین شد. گفتنی است این اندازه، اندازه اولیه میدان بوده و حین اجرای پرتودرمانی، اندازه میدان تابشی در هر لحظه توسط کولیماتورهای چند برگه‌ای تغییر می‌کند و میزان تابش رسیده به نواحی مختلف را تنظیم می‌کنند. کولیماتور چند برگه‌ای مورد استفاده در این پژوهش مدل 80L multi-leaf collimator (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) بوده که شامل ۴۰ جفت برگه سربی بود.

محدودیت‌های دوز اندام‌ها و بافت هدف براساس پروتکل بخش پرتودرمانی و همچنین مقاله‌ای که توسط Pollak و همکارانش انجام شده است، می‌باشد.^{۲۲} در این پروتکل، ۹۸٪ یا بیشتر از حجم هدف باید دوز تجویز شده را بگیرد و نباید به بیش از ۲٪ از آن معادل یا بیشتر از ۷۵ گری برسد. افزون‌براین حجمی از مثانه و رکتوم که دوز ۵۰ گری یا بیشتر را می‌گیرند باید به ترتیب کمتر از ۲۵ و ۱۷٪ باشند. حجمی از مثانه و رکتوم که دوز ۳۱ گری یا بیشتر را می‌گیرند، باید به ترتیب کمتر از ۵۰ و ۳۵٪ باشند. دوز مجاز ماکزیم سر استخوان‌های ران نیز ۴۰ گری در نظر گرفته شد. نرم‌افزار طراحی درمان طبق الگوریتم طراحی درمان معکوس، طراحی درمانی را که کمترین اختلاف را با محدودیت‌های دوز تعیین شده داشته باشد، پیدا نموده و ارائه می‌دهد. پس از پیدا شدن طراحی درمان بهینه برای هر یک از روش‌ها، توزیع دوز نهایی توسط الگوریتم دوزیمتری موجود در نرم‌افزار طراحی درمان (Analytical anisotropic algorithm) محاسبه شد.

داده‌های نمودارهای هیستوگرام حجمی دوز برای ساختارهای مثانه، رکتوم و تومور بالینی در نرم‌افزار طراحی درمان محاسبه شده و به صورت خام از نرم‌افزار استخراج گردید. این داده‌ها جهت ارزیابی اثرات زیست پرتویی وارد BIOPLAN: software (Sanchez-Nieto, Nahum AE, 2000) شد.^{۲۳} در این نرم‌افزار، مقادیر "احتمال آسیب به بافت سالم" یا (Normal Tissue complication probability, NTCP)

در نهایت پس از به دست آوردن مقادیر NTCP مربوط به هر اندام (در این تحقیق رکتوم و مثانه)، مقدار NTCP کل را می‌توان از رابطه زیر به دست آورد.

$$NTCP_{Overall} = 1 - \prod_{i=1}^N (1 - NTCP_{organ}) \quad \text{رابطه ۷}$$

در رابطه فوق N تعداد کل اندام‌هایی است که NTCP برای هر یک از آنها محاسبه شده است، می‌باشد. با محاسبه احتمال کلی کنترل تومور (TCP overall) و احتمال کلی آسیب به اندام‌های بحرانی (NTCP overall)، می‌توان با استفاده از رابطه زیر، احتمال کنترل تومور بدون ایجاد آسیب (P+) را محاسبه نمود.^{۱۸،۱۷}

رابطه ۸

$$P_+ = TCP_{overall} - (TCP_{overall} \cap NTCP_{overall}) \approx TCP_{overall} - NTCP_{overall}$$

پارامترهای s , D_{50} , α/β و γ برای اندام‌های مختلف از مقالات گذشته استخراج و مورد استفاده قرار گرفتند. مقادیر پارامترهای فوق در جدول ۲ آورده شده است.^{۲۰،۱۹}

افزون بر پارامترهای زیست پرتویی مذکور، پارامترهای دوزیمتریکی شامل دوز میانگین (Dmean)، دوز میانگین (Dmean)، حجمی که حداقل دوز ۵۰ گری می‌گیرد (V₅₀)، حجمی که حداقل دوز ۶۰ گری می‌گیرد (V₆₀) برای اندام‌های مثانه و راست‌روده و شاخص همگنی دوز (HI) بر اساس فرمول ارائه شده در گزارش ۸۳ انجمن بین‌المللی واحدهای تابش (ICRU) برای بافت هدف که در زیر رابطه آن نوشته شده است، محاسبه شدند.^{۲۶،۱۹}

$$HI = \frac{(D2\%) - (D98\%)}{D50\%} \quad \text{رابطه ۹}$$

در رابطه بالا D2%، D50% و D98% حداکثر دوزهایی هستند که به ترتیب به ۲٪، ۵۰٪ و ۹۸٪ از بافت هدف رسیده‌اند.

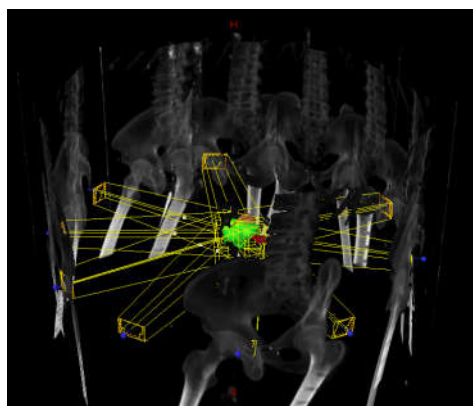
در مدل TCP و NTCP، چنانچه دوز تابشی در هر جلسه ۲ گری نباشد، باید تبدیل به دوز معادل ۲ گری (LQED₂) گردد. بدین منظور از رابطه زیر استفاده می‌گردد که d دوز تابشی در هر جلسه، n تعداد جلسات تابش‌دهی و D دوز کلی پرتودرمانی (حاصلضرب n در d) می‌باشد.

$$LQED_2 = D \frac{1 + \frac{D/n}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} = nd \frac{\alpha/\beta + d}{\alpha/\beta + 2} \quad \text{رابطه ۵}$$

مدل محاسباتی برای محاسبه NTCP مدل سریالیته نسبی (Relative seriality) بود.^{۱۸،۱۷} در این مدل، NTCP برای هر کدام از اندام‌های بحرانی مورد نظر براساس رابطه زیر به دست می‌آید:

$$NTCP_{organ} = (1 - \prod_{i=1}^{M_j} [1 - (p'(D_i))^{S_j}]^{A_{ij}})^{1/S_j} \quad \text{رابطه ۶}$$

که $P_i(D_i)$ احتمال پاسخ ارگان زام به تابشی است که دوز یکنواخت D_i را در آن ارگان ایجاد می‌کند. Δv_i نیز حجم نسبی ارگانی است که مورد تابش قرار گرفته است. M_j کل زیر حجم‌های ارگان زام می‌باشد. S_j متغیر سریالیته نسبی است. این متغیر سری بودن یا موازی بودن ساختار داخلی اندام را نشان می‌دهد. چنانچه مقدار S_j برابر با ۱ باشد، نشان‌دهنده کاملاً سری بودن اندام و اگر مقدار آن برابر با صفر باشد، نشان‌دهنده کاملاً موازی بودن اندام می‌باشد.



شکل ۱: میدان‌های تابشی در پرتودرمانی IMRT پروستات به روش ۹ میدانه (بافت سبزرنگ، بافت هدف می‌باشد).

جدول ۱: زوایای میدان‌های تابشی برای روش‌های ۷، ۹ و ۵ میدانه

روش پرتودرمانی	زوایای گانتری (سر شتاب‌دهنده)
۹ میدانه	۰، ۳۰، ۶۰، ۱۰۵، ۱۴۰، ۲۲۰، ۲۷۰، ۳۰۰، ۳۳۰
۷ میدانه	۰، ۵۰، ۱۱۰، ۱۵۵، ۲۰۵، ۲۵۰، ۳۱۰
۵ میدانه	۰، ۷۵، ۱۳۵، ۲۲۵، ۲۸۵

جدول ۲: پارامترهای s ، D_{50} ، α/β و γ برای اندام‌های مختلف^{۲۰۱۹}

اندام‌ها	D_{50} (Gy*)	γ	s	α/β
بافت هدف (PTV)	۵۲/۷۰	۴/۲	-	۳/۰
مثانه	۶۹/۵۶	۱/۷	۰/۳۵	۳/۰
رکتوم	۶۹/۷۵	۲/۳	۰/۸۴	۳/۰

است. همچنین ۷۵۰ نیز بین روش‌های پرتودرمانی ۹ با ۷ میدانه ($P=۰/۰۴۶$)، ۹ با ۵ میدانه ($P=۰/۰۴۳$)، ۷ میدانه با تعیین زوایا به صورت خودکار ($P=۰/۰۳۳$) و ۵ میدانه با تعیین زوایا به صورت خودکار ($P=۰/۰۱۱$) اختلاف معنادار نشان داد، با اینکه تمامی مقادیر برای این متغیر کمابیش در یک محدوده قرار دارد، روش ۹ میدانه مقادیر پایین‌تری را دارا می‌باشد. دوز میانگین نیز تنها بین دو روش ۷ میدانه و تعیین زوایا به صورت خودکار اختلاف معنادار نشان داد ($P=۰/۰۴۸$)، دوز میانگین روش ۹ میدانه مقدار کمتری را نسبت به سایر روش‌ها نشان می‌دهد.

متغیر HI نیز بین روش‌های ۹ با ۷ میدانه ($P=۰/۰۴۴$)، ۹ با ۵ میدانه ($P=۰/۰۰۹$) و ۵ میدانه با روش تعیین زوایا به صورت خودکار ($P=۰/۰۰۵$) اختلاف معنادار نشان داد. این متغیر در روش ۹ میدانه مقدار کمتری را نسبت به سایر روش‌ها داشت. در جدول‌های ۴ و ۵ میانگین و انحراف معیار مقادیر درصد احتمال کلی کنترل تومور (TCP overall)، احتمال کلی آسیب به بافت‌های سالم (NTCP overall) و احتمال کنترل تومور بدون آسیب (P+) آورده شده است. نتایج آزمون آماری نشان دادند که مقادیر TCP، NTCP و P+ در بازه (صفر تا ۱۵٪) روش ۹ میدانه با روش‌های ۵ میدانه و اتوماتیک تفاوت معناداری داشت ($P<۰/۰۱$).

روش ۷ میدانه نیز با روش ۵ میدانه تفاوت معناداری را نشان داد ($P=۰/۰۰۰$)، اما روش ۷ میدانه با روش اتوماتیک تفاوت معناداری نداشت. در تمامی متغیرهای TCP، NTCP و P+، روش‌های ۵ میدانه و اتوماتیک تفاوت معناداری را نشان می‌دهند. اما روش‌های ۹ و ۷ میدانه تفاوت آماری معناداری را با یکدیگر نشان ندادند با اینکه کمابیش با روش‌های ۵ میدانه و اتوماتیک تفاوت داشتند. نتایج آزمون آماری برای مقادیر حجم مشترک در بازه (۱۵ تا ۳۰٪)، نتایج مشابهی با بازه پیشین از دیدگاه تفاوت آماری میان روش‌های مختلف

متغیر آناتومیکی مورد بررسی در این تحقیق شامل حجم ناحیه مشترک بین مثانه و رکتوم با حجم هدف درمانی (PTV) بود. این حجم تقسیم بر جمع حجم‌های مثانه و رکتوم شد (نرمال شد) و برای به دست آوردن مقدار آن در واحد درصد ضربدر عدد ۱۰۰ گردید. بازه تغییرات حجم مشترک نرمال شده بین بافت هدف و اندام‌های بحرانی به ۳ بازه (صفر تا ۱۵٪)، (۱۵ تا ۳۰٪) و بالاتر از ۳۰٪ تقسیم‌بندی شد. احتمال کنترل تومور (TCP)، احتمال کلی آسیب به اندام‌های بحرانی (NTCP) و احتمال کنترل تومور بدون ایجاد آسیب (P+) در این بازه‌ها برای روش‌های مختلف IMRT مورد محاسبه قرار گرفت.

مقادیر میانگین و انحراف معیار تمامی متغیرهای دوزیمتریکی و زیست پرتویی محاسبه شده و با استفاده از آزمون آماری اندازه‌گیری چند باره (Repeated measurements) در روش‌های مختلف با یکدیگر مقایسه شدند. مقدار $P<۰/۰۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد. نرم‌افزار مورد استفاده برای انجام آزمون‌های آماری، SPSS software، version 12 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) بود.

یافته‌ها

جدول ۳ میانگین و انحراف معیار پارامترهای دوزیمتریکی که برای ۶۳ بیمار به دست آمده است را نشان می‌دهد. هیچیک از پارامترهای دوزیمتریکی برای مثانه در روش‌های مختلف پرتودرمانی با یکدیگر، اختلاف معناداری را نشان ندادند. نتایج مقایسات آماری برای اندام رکتوم (راست‌روده) نشان‌دهنده وجود اختلاف آماری معنادار در متغیر V_{70} بین روش‌های پرتودرمانی ۷ و ۵ میدانه می‌باشد ($P=۰/۰۰۷$) که روش ۷ میدانه مقادیر کمتری را نشان می‌دهد. البته میانگین V_{70} در روش ۹ میدانه از همه روش‌ها کمتر

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار پارامترهای دوزیمتریکی بیماران

نوع طراحی درمان	مثانه		راست روده		حجم هدف درمانی	
	V _{۰۱} (%)	V _{۰۵} (%)	V _{۰۱} (%)	V _{۰۵} (%)	دوز میانگین (Gy)	شاخص همگنی (بدون واحد)
۹ میدانه	۷/۴۱±۲۷/۹۵	۸/۴۵±۳۷/۵۵	۸/۹۵±۱۸/۸۷	۱۰/۴۵±۲۸/۴۷	۴/۳۳±۳۵/۷۲	۰/۰۳±۰/۱۳۷
۷ میدانه	۶/۶۲±۲۸/۰۰	۷/۷۹±۳۸/۰۹	۱۰/۴۱±۱۹/۴۳	۱۰/۷۷±۲۹/۴۹	۴/۶۴±۳۷/۷۵	۰/۰۳۷±۰/۱۵۴
۵ میدانه	۶/۹۹±۲۷/۶۹	۸/۵۹±۳۶/۱۱	۱۰/۱۷±۲۰/۱۳	۱۰/۱۲±۲۹/۹۳	۴/۴۸±۳۵/۷۳	۰/۰۳۸±۰/۱۸۰
خودکار	۶/۴۷±۲۷/۴۵	۷/۱۷±۳۵/۰۹	۸/۴۵±۱۹/۵۸	۹/۹۵±۲۸/۲۵	۴/۸۰±۳۶/۱۳	۰/۰۴۳±۰/۱۵۷

جدول ۴: میانگین و انحراف معیار مقادیر درصد احتمال کلی کنترل تومور (TCP overall)، احتمال کلی آسیب به بافت‌های سالم (NTCP overall) و احتمال کنترل تومور بدون آسیب (P+) در سه بازه مختلف از درصد حجم مشترک بین بافت هدف و اندام‌های بحرانی برای روش‌های مختلف IMRT

حجم مشترک اندام‌های بحرانی و بافت هدف (%)	احتمال کلی کنترل تومور			احتمال کلی آسیب به بافت‌های سالم			احتمال کنترل تومور بدون آسیب		
	(صفر تا ۱۵٪)	(۱۵ تا ۳۰٪)	≥۳۰٪	(صفر تا ۱۵٪)	(۱۵ تا ۳۰٪)	≥۳۰٪	(صفر تا ۱۵٪)	(۱۵ تا ۳۰٪)	≥۳۰٪
۹ میدانه	۰/۶۹±۹۸/۴۰	۰/۶۶±۹۶/۱۴	۱/۹۳±۹۲/۴۳	۰/۴۶±۲/۲۸	۱/۱۵±۳/۴۴	۲/۵۵±۹/۳۹	۱/۰۰±۹۶/۱۱	۱/۶۳±۹۲/۷۱	۴/۴۳±۸۳/۰۴
۷ میدانه	۰/۷۰±۹۸/۱۷	۰/۶۵±۹۶/۰۴	۲/۰۰±۹۲/۶۶	۰/۴۸±۲/۴۲	۱/۱۴±۳/۴۹	۲/۸۵±۹/۴۲	۱/۰۲±۹۵/۷۵	۱/۵۸±۹۲/۵۶	۴/۷۴±۸۳/۲۴
۵ میدانه	۰/۷۵±۹۷/۷۷	۰/۶۸±۹۵/۶۶	۱/۸۶±۹۰/۹۵	۰/۵۴±۲/۷۴	۱/۲۳±۳/۷۸	۳/۱۴±۱۱/۱۱	۱/۱۵±۹۵/۰۴	۱/۷۰±۹۱/۸۷	۴/۹۰±۷۹/۸۵
اتوماتیک	۰/۷۰±۹۸/۱۰	۰/۷۴±۹۵/۹۸	۲/۰۷±۹۱/۲۰	۰/۶۸±۲/۳۸	۱/۲۶±۳/۵۳	۳/۹۹±۱۰/۹۹	۱/۲۸±۹۵/۷۲	۱/۷۸±۹۲/۴۵	۵/۹۲±۸۰/۲۱

جدول ۵: میانگین و انحراف معیار مقادیر درصد احتمال کلی کنترل تومور (TCP overall)، احتمال کلی آسیب به بافت‌های سالم (NTCP overall) و احتمال کنترل تومور بدون آسیب (P+)

متغیرهای زیست‌پرتویی	۹ میدانه	۷ میدانه	۵ میدانه	تعیین زوایا به صورت خودکار
احتمال کنترل تومور برای حجم تومور بالینی (CTV) بر حسب (%)	۲/۴۶±۹۵/۹۷	۲/۳۲±۹۵/۹۱	۲/۷۶±۹۵/۲۲	۲/۸۳±۹۵/۵۲
احتمال کلی آسیب به بافت سالم برای اندام‌های مثانه و رکتوم (%)	۳/۱۴±۴/۴۷	۳/۱۷±۴/۵۴	۳/۷۵±۵/۱۷	۴/۰۱±۴/۹۲
احتمال کنترل تومور بدون ایجاد آسیب (%)	۱/۶۷۱±۸۸/۷۳	۱/۶۶۵±۸۸/۶۰	۱/۶۷۹±۸۷/۳۱	۱/۶۹۹±۸۷/۸۵

افزایش می‌یابد. همچنین مقدار P میان روش ۷ میدانه با روش‌های ۵ میدانه و اتوماتیک نیز کاهش نشان داد (P<۰/۰۰۹) در مقایسه با روش‌های ۵ میدانه و اتوماتیک بیشتر می‌باشد. با افزایش حجم مشترک به بیشتر از ۳۰٪، تفاوت میان این روش‌ها نیز

افزایش می‌یابد. همچنین مقدار P میان روش ۷ میدانه با روش‌های ۵ میدانه و اتوماتیک نیز کاهش نشان داد (P<۰/۰۰۹) در مقایسه با روش‌های ۵ میدانه و اتوماتیک بیشتر می‌باشد. با افزایش حجم مشترک به بیشتر از ۳۰٪، تفاوت میان این روش‌ها نیز

بحث

اثرات زیست‌پرتویی روش‌های پرتودرمانی پروستات در مطالعات پیشین مورد بررسی قرار گرفته‌اند.^{۱۲-۱۹} مطالعات پیشین بر برتر بودن روش IMRT بر روش‌های قدیمی‌تر مانند روش‌های کانفرمال (تطبیقی) اذعان دارند، برای نمونه، در مطالعه Luxton و همکاران، مقدار احتمال کنترل تومور (TCP) برای روش IMRT بیشتر از روش کانفرمال (تطبیقی) گزارش شده است.^{۲۱} اگرچه در هر دو روش مقدار NTCP بسیار کم گزارش شده بود، اما روش IMRT مقادیر کمتری نسبت به روش تطبیقی داشت. قابل ذکر است، مطالعات گذشته به مقایسه آثار زیست‌پرتویی روش IMRT با روش‌های جدیدتر نیز پرداخته‌اند که تنها بهبود اندکی در روش‌های جدید نسبت به IMRT گزارش شده است.^{۱۶-۱۸} بنابراین در این مطالعه روش IMRT به‌عنوان یک روش پرکاربرد در پرتودرمانی پروستات مدنظر قرار گرفت. در مطالعات پیشین، مقایسه‌ای بین روش‌های مختلف پرتودرمانی IMRT و اثر متغیرهای آناتومیکی بر این روش‌ها در بیماران مختلف انجام نشده است. نتایج زیست‌پرتویی به‌دست آمده نشان‌دهنده آن هستند که تمامی روش‌های IMRT در مقادیر پایین‌تری از درصد حجم مشترک بین بافت هدف و اندام‌های بحرانی، نتایج زیست‌پرتویی یکسان و بهتری دارند. این موضوع به دلیل آسان‌تر بودن تابش‌دهی با دوز تجویز شده به بافت هدف و ناحیه مشترک آن با اندام‌های بحرانی می‌باشد.

چون حجمی از اندام‌های بحرانی که تابش‌دهی می‌گردد، کوچک‌تر بوده و تأثیر آن بر روی کل اندام‌های بحرانی کمتر است. جدول ۴ نشان می‌دهد که با افزایش درصد حجم مشترک بین بافت هدف و اندام‌های بحرانی، مقادیر TCP، NTCP و P+ بدتر می‌شوند. دو روش ۹ و ۷ میدان اثرات کمابیش مشابهی از دیدگاه کنترل تومور (بافت هدف) دارند، که البته روش ۹ میدان مقادیر بالاتری را نسبت به سایر روش‌ها نشان می‌دهد. نتایج زیست‌پرتویی تاحدودی در تطابق با نتایج دوزیمتریکی هستند، نتایج حاصل از مقایسه پارامتر HI نیز بیانگر بهتر بودن نسبی روش ۹ میدان به سایر روش‌ها دارد. با توجه به مقدار P برابر با ۰/۴۴ که اختلاف معنادار شاخص HI را بین روش‌های ۹ و ۷ میدان نشان می‌دهد، و همچنین عدم وجود تفاوت معنادار در شاخص‌های زیست‌پرتویی بین این دو روش، می‌توان

گفت روش ۷ میدان نیز نتایج نزدیکی با روش ۹ میدان داشته است. نتایج مربوط به احتمال ایجاد آسیب در اندام‌های بحرانی به صورت جداگانه برای مثانه و رکتوم در این پژوهش آورده نشده است، چرا که هدف بررسی کل احتمال ایجاد آسیب با افزایش مقدار حجم مشترک بین بافت‌های هدف و کل اندام‌های بحرانی بوده است. اما نتایج ما حاکی از آن بودند که برای اندام بحرانی مثانه، نه متغیرهای دوزیمتریکی و نه متغیرهای زیست‌پرتویی، تغییر معناداری را میان روش‌های مختلف پرتودرمانی نشان ندادند (برای کل بیماران در همه روش‌ها، $P > 0/07$). برای اندام بحرانی رکتوم نیز روش‌های ۹ و ۷ میدان مقادیر زیست‌پرتویی کمتری داشتند و با روش‌های ۵ میدان و اتوماتیک تفاوت معناداری نشان داد. قابل ذکر است مقادیر روش‌های ۹ و ۷ میدان نزدیک به هم بود. در رابطه با سر استخوان‌های فمورهای سمت چپ و راست، مقادیر NTCP بسیار پایین بوده و بنابراین همه روش‌های پرتودرمانی مورد مطالعه، ریسک بسیار پایینی را برای بیمار ایجاد می‌کنند. با این حال نتایج تحلیل‌های آماری حاکی از آن هستند که برای سر فمورهای هر دو سمت تفاوت معناداری میان تمامی روش‌های پرتودرمانی وجود دارد که روش ۷ میدان کمترین مقادیر را دارا می‌باشد. البته روش ۹ میدان نیز مقادیر نزدیکی به روش ۷ میدان داشت.

نتایج متغیرهای دوزیمتریکی و نتایج زیست‌پرتویی با هم همخوانی بسیار خوبی داشته و در مقایسه میان روش‌های پرتودرمانی، تحلیل‌های یکسانی ارائه می‌دهند. در بیماران با درصد حجم مشترک پایین، می‌توان از هر کدام از روش‌های IMRT استفاده کرد، اما در حجم‌های مشترک بالا ($> 30\%$) روش‌های ۹ و ۷ میدان نتایج مناسب‌تری دارند. می‌توان به جای روش ۹ میدان به‌ویژه در مواردی که عدم قطعیت در تنظیم بیمار و یا حرکات بیمار زیاد است، از روش ۷ میدان استفاده کرد.

سیاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ای با عنوان "بهینه‌سازی توزیع دوز پرتودرمانی با شدت مدوله شده در درمان سرطان پروستات با انرژی ۶ مگاولت برزمنای بررسی اثر پارامترهای هیستوگرام‌های حجمی دوز مثانه و رکتوم و تعداد و زوایای میدان‌های تابشی" در مقطع دکترای تخصصی در سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷ بوده با کد ۱۰۹۰۱۹۸ که با حمایت دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

References

- Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003;361(9360):859-64.
- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61(6):1079-92.
- Khan FM, Gerbi BJ. Treatment Planning in Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2016.
- Halperin EC, Brady LW, Perez CA. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
- Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, Tang C, Choi SL, Nguyen QN, et al. Comparative toxicities and cost of intensity-modulated radiotherapy, proton radiation, and stereotactic body radiotherapy among younger men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1823-30.
- Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 1985;8:S13-9.
- Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):123-35.
- Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):137-46.
- Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24(1):103-10.
- Khan MI, Jiang R, Kiciak A, Ur Rehman J, Afzal M, Chow JC. Dosimetric and radiobiological characterizations of prostate intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy: A single-institution review of ninety cases. *J Med Phys* 2016;41(3):162-8.
- Quan EM, Li X, Li Y, Wang X, Kudchadker RJ, Johnson JL, et al. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):1169-78.
- Zhang P, Happersett L, Hunt M, Jackson A, Zelefsky M, Mageras G. Volumetric modulated arc therapy: planning and evaluation for prostate cancer cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1456-62.
- Yoo S, Wu QJ, Lee WR, Yin FF. Radiotherapy treatment plans with RapidArc for prostate cancer involving seminal vesicles and lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):935-42.
- Chow J, Jiang R, Kiciak A. Dose-volume consistency and radiobiological characterization between prostate IMRT and VMAT plans. *Int J Cancer Ther Oncol*. 2016; 4(4):447-57.
- Chow JC, Jiang R, Kiciak A, Markel D. Dosimetric comparison between the prostate intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) plans using the planning target volume (PTV) dose-volume factor. *J Radiother Pract* 2016;15(3):263-8.
- Hedrick K, Rankine L, Chen R, Das S, Mavroidis P. Radiobiological comparison of planned and delivered prostate IMRT/VMAT plans using 3DVH software. *Med Phys* 2017;44(6):2896.
- Källman P, Agren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol* 1992;62(2):249-62.
- Källman P, Lind BK, Brahme A. An algorithm for maximizing the probability of complication-free tumour control in radiation therapy. *Phys Med Biol* 1992;37(4):871-90.
- Agren AK. Quantification of the response of heterogeneous tumors and organized normal tissues to fractionated radiotherapy [thesis]. Sweden: Stockholm University; 1995.
- Zhu J, Simon A, Haigron P, Lafond C, Acosta O, Shu H, et al. The benefit of using bladder sub-volume equivalent uniform dose constraints in prostate intensity-modulated radiotherapy planning. *Onco Targets Ther* 2016;9:7537-44.
- Mavroidis P, Komisopoulos G, Buckley C, Mavroedi M, Swanson GP, Baltas D, et al. Radiobiological evaluation of prostate cancer IMRT and conformal-RT plans using different treatment protocols. *Phys Med* 2017;40:33-41.
- Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3860-8.
- Sanchez-Nieto B, Nahum AE. BIOPLAN: software for the biological evaluation of. Radiotherapy treatment plans. *Med Dosim* 2000;25(2):71-6.
- Allen Li X, Alber M, Deasy JO, Jackson A, Ken Jee KW, Marks LB, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. *Med Phys* 2012;39(3):1386-409.
- Ling CC, Chen CH, Fuks Z. An equation for the dose response of radiation-induced apoptosis: possible incorporation with the LQ model. *Radiother Oncol* 1994;33(1):17-22.
- Hodapp N. The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol* 2012;188(1):97-9.
- Luxton G, Hancock SL, Boyer AL. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):267-84.

Comparison of dosimetric and radiobiological effects of various IMRT techniques regarding to joint volume between target tissue and organs at risk in prostate cancer patients

Abstract

Received: 12 Feb. 2019 Revised: 20 Feb. 2019 Accepted: 13 May 2019 Available online: 21 May 2019

Amin Banaei Ph.D. Candidate¹
Bijan Hashemi Ph.D.^{1*}
Mohsen Bakhshandeh Ph.D.²
Brahm Mofid M.D.³

1- Department of Medical Physics,
Faculty of Medical Sciences,
Tarbiat Modares University,
Tehran, Iran.

2- Department of Radiology
Technology, Faculty of Allied
Medical Sciences, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

3- Department of Radiation
Oncology, Faculty of Medical
Sciences, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Medical Physics, Faculty of Medical
Sciences, Tarbiat Modares University,
Al-Ahmad and Chamran Cross, Tehran,
Iran.
Tel: +98- 21- 82883892
E-mail: bhashemi@modares.ac.ir

Background: Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) is one of the most usable methods in prostate radiotherapy that is used with different techniques. The aim of this study was to evaluate and compare the dosimetric and radiobiological effects of prostate IMRT techniques regarding to joint volume between the target tissue and organs at risk as a patients anatomical parameter.

Methods: This research was a cross-sectional, analytical, and quantitative study that was carried out from April 2016 to June 2018 at the radiotherapy and oncology center of Shoheday-e-Tajrish Hospital and Medical Physics Department of Tarbiat Modares University Tehran, Iran. Four various prostate IMRT techniques (9, 7 and 5 fields and automatic) were planned on 63 prostate cancer patients CT scans. Radiobiological effects were calculated using Relative Seriality model for the organs at risk (bladder and rectum) and target tissue. Results of mentioned prostate IMRT techniques were compared based on the patient's anatomical parameter.

Results: For the patients with joint volumes ranged from 0 to 15%, statistical differences were not observed among various IMRT techniques. The tumor control probability and complication free tumor control probability values decreased as a function of joint volume. The normal tissue complication probability value increased as a function of joint volume. The 9 and 7 fields IMRT techniques had not any significant differences ($P=0.06$) in all of the joint volume ranges. In patients with the joint volumes higher than 30%, the 9 and 7 fields techniques showed significantly better radiobiological values in comparison with 5 fields and automatic techniques ($P=0.009$).

Conclusion: In the patients with lower percentage of joint volume, all the mentioned prostate IMRT techniques showed same radiobiological effects; however, in the patients with higher joint volume percentages ($> 30\%$), the 9 and 7 fields techniques have better results. It is proposed to use the 7 fields technique instead of the 9 fields technique, especially in prostate cancer cases with high uncertainty in patients' setup.

Keywords: cross-sectional studies, intensity-modulated radiotherapy, probability, prostate cancer, radiation effects, treatment protocol.