

ORIGINAL ARTICLE

Prediction of Lung Tissue Damage by Evaluating Clinical and Dosimetric Parameters in Breast Cancer Patients

Maede Hasanabdal¹,
Karim Khoshgard²,
Abdolazim Sedighi Pashaki³,
Mohammad Rezaei⁴,
Alireza Khoshghadam⁵,
Mohammad Hadi Gholami⁵,
Ehsan Akbari Hamed³

¹ MSc Student in Medical Physics, Students Research Committee, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

² Assistant Professor, Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³ Radiation Oncologist, Mahdieh Oncology and Radiotherapy Center, Hamedan, Iran

⁴ Sleep Disorders Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁵ Medical Physicist, Mahdieh Oncology and Radiotherapy Center, Hamedan, Iran

(Received April 30, 2016 ; Accepted July 5, 2016)

Abstract

Background and purpose: Breast cancer is the most common type of cancer among women. In radiation therapy for breast cancer it is important to prevent damage to normal tissues particularly to lung tissue. In this study, we investigated the incidence of damage in patients with breast cancer by clinical and dosimetric parameters to identify the predictive factors.

Materials and methods: An experimental study was carried out in which 52 patients with breast cancer (stages II/III) who had mastectomy and/or modified radical mastectomy and 8 cycles of chemotherapy were studied in Mahdieh Oncology and Radiotherapy Center from February to August 2015. Treatment planning was done for delivering 50 Gy dose to PTV in 25 fractions. The risk of damage to the lung tissue was calculated using the Lyman model and its relationship with clinical and dosimetric parameters was evaluated. Finally, based on the results, an appropriate model was obtained for predicting the risk of damage to the lung tissue.

Results: The results showed that MLD and IV19 parameters were significantly associated with the risk of damage to lung tissue. In contrast, CLD parameter did not represent any significant relation with incidence of damage. Based on results, the univariate logistic regression model was proposed to predict the risk of damage to the lung tissue in breast cancer patients.

Conclusion: In treatment planning of breast cancer a possible reduction in CLD parameter is suggested to reduce the lung absorbed dose. Validation parameters of the proposed model showed that this model could provide a good estimation of damage to the lung tissue during breast cancer radiotherapy. Therefore, using this model before radiotherapy can result in less lung injury and consequently enhance the patients' quality of life.

Keywords: Breast Cancer, Radiotherapy, Lung injury, Model, Mastectomy

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (142): 40-49 (Persian).

پیش‌بینی آسیب بافت ریه از طریق بررسی پارامترهای بالینی و دزیمتريکی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

مائده حسن عبدالی^۱

کریم خوش گرد^۲

عبدالعظيم صدیقی پاشاکی^۳

محمد رضائی^۴

علیرضا خوش قدم^۵

محمد هادی غلامی^۶

احسان اکبری حامد^۷

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان است. جلوگیری از آسیب به بافت‌های سالم به ویژه بافت ریه در پرتودرمانی سرطان پستان اهمیت دارد. در این مطالعه جهت یافتن فاکتورهای پیش‌بینی کننده با استفاده از پارامترهای دزیمتريکی و بالینی، وقوع آسیب در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیش‌بینی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۵۲ مبتلا به سرطان پستان در مراحل II و III، از بهمن ماه ۱۳۹۳ تا مرداد ماه ۱۳۹۴ تحت عمل جراحی ماستکتومی یا ماستکتومی رادیکال تغییر یافته با دریافت ۸ مرحله شیمی درمانی در مرکز انکولوژی و رادیوتراپی مهدیه همدان، مورد بررسی قرار گرفتند. طراحی درمان بیماران با دز ۵۰ گری به حجم PTV در ۲۵ جلسه انجام شد. احتمال آسیب به بافت ریه با استفاده از مدل لایمن محاسبه و سپس ارتباط آن با پارامترهای دزیمتريکی و بالینی بررسی شد و نهایتاً بر اساس نتایج به دست آمده مدلی مناسب جهت پیش‌بینی احتمال ایجاد آسیب به بافت ریه به دست آمد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که پارامترهای MLD و IV19 ارتباط معنی‌داری با احتمال آسیب به بافت ریه دارند. در مقابل پارامتر CLD ارتباط معنی‌داری را با رخداد آسیب نشان نداد. براساس یافته‌ها مدلی از نوع univariate logistic regression جهت پیش‌بینی احتمال ایجاد آسیب به بافت ریه در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشنهاد شد.

استنتاج: در طراحی درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشنهاد می‌شود تا حد امکان پارامتر CLD جهت کاهش دز دریافته ریه کاهش یابد. پارامترهای اعتبارسنجی مدل ارائه شده نشان دادند که این مدل می‌تواند تخمین خوبی از آسیب به بافت ریه هنگام پرتودرمانی سرطان پستان ارایه دهد. بنابراین استفاده از این مدل قبل از شروع پرتودرمانی می‌تواند منجر به کاهش آسیب ریه و افزایش کیفیت زندگی این بیماران شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، پرتودرمانی، آسیب ریوی، مدل، ماستکتومی

مقدمه

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. در این میان سرطان پستان یکی از شایع‌ترین

E-mail: khoshgardk@gmail.com

مؤلف مسئول: کریم خوش گرد - کرمانشاه؛ بلوار سرخه لیڑه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. استادیار، گروه فیزیک پزشکی و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. آنکولوژیست - پرتوانی، مرکز رادیوتراپی و آنکولوژی مهدیه، همدان، ایران

۴. مرکز تحقیقات اختلالات خواب، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۵. فیزیسیست، مرکز رادیوتراپی و آنکولوژی مهدیه، همدان، ایران

۶. تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۴/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۲/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۴/۱۵

نظر گرفته اند. CLD فاصله لبه خلفی میدان تائزانت تا دیواره قفسه سینه می باشد. این نتیجه ابتدا توسط Danoff و همکارانش به صورت مدلی ریاضی برای بخشی از ریه که تحت تابش قرار گرفته بود، بیان شد(۱۰).

Chen و همکاران پیشنهاد کردند که CLD شاخص خوبی برای دوز جذبی ریه می باشد(۱۱). Lind و همکاران نشان دادند که ۵۰ درصد از بیمارانی که به عوارض ریوی مبتلا شده اند با تکنیک چهار میدان، تابش دهی عدد زنجیره داخلی، سوپراکلاؤکولار و تائزانت درمان شده اند(۱۲،۱۳). Lingos و همکاران در پرتو درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش نمودند که در CLD کمتر از ۳ سانتی متر هیچ شواهدی از بروز پنومونی در بیماران دیده نشده است(۱۴). براساس داده های به دست آمده قبلی(۱۵) CLD کمتر از ۱۵ درصد و کمتر از ۱۸ درصد حجم ریه به ترتیب برای ریه راست و چپ تغییر کرده است. در اغلب مطالعات از مدل های NTCP او لیه مانند مدل Lyman-Kutcher-Burman(۱۶)، براساس اطلاعات استخراج شده از هیستوگرام های دوز- حجم و توزیع دوز در حجم هدف و ارگان های سالم در معرض خطر احتمال بروز عارضه بررسی شده اند. در مطالعه Svolos و همکاران(۱۷)، با استفاده از این مدل ها، ارتباط MLD با خطر التهاب ریوی بررسی شده است. تاکنون مطالعه ای با هدف ارایه مدلی هم زمان بر پایه داده های دزیمتری و کلینیکی بیماران مبتلا به سرطان پستان درمان شده با تکنیک 3D-CRT ، مشابه مقاله حاضر انجام نشده است. البته مطالعاتی هر چند محدود در سال های اخیر روی بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن تحت درمان با تکنیک IMRT و 3D-CRT و همچنین بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با تکنیک IMRT، با استفاده از تحلیل های آماری دیگر انجام شده است (۱۸،۱۹). بنابراین در این مطالعه سعی شد که با استفاده از مدل آماری رگرسیون لجستیک ارتباط پارامترهای دزیمتریکی بیماران با احتمال التهاب ریوی مورد بررسی قرار گیرد. در اغلب مطالعات از

از ۲۳۲۰۰۰ مورد بوده است که منجر به مرگ چهل هزار نفر شده است(۱). در ایران میزان بروز آن ۲۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر می باشد که شایع ترین سرطان در بین زنان ایرانی است. با توجه به تغییر در الگوی عوامل خطر و جمعیتی، انتظار می رود بروز سرطان پستان طی دهه های آتی در کشور به شدت افزایش یابد(۲). پرتو درمانی سرطان پستان بعد از ماستکتومی، لاپاکتومی و رادیکال ماستکتومی به منظور افزایش شансبقاء و حفاظت پستان باقی مانده و همچنین جلوگیری از عود موضعی سرطان در نواحی مختلف قفسه سینه انجام می شود(۳). این درمان با احتمال ایجاد عوارض ریوی همراه است(۴). وقوع پنومونی در اثر پرتو درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان ۱/۲ تا ۳۵ درصد گزارش شده است(۵،۶). ریه ها بحرانی ترین ارگان ها در پرتو درمانی در طراحی درمان برای سرطان پستان هستند. پنومونی ناشی از تابش که کیفیت زندگی فرد را کاهش می دهد، رابط ترین عوارض ریوی در بیمارانی است که تحت پرتو درمانی پستان هستند. در مطالعات گذشته نقش فاکتورهای بالینی و دزیمتریکی پیشگویی کننده التهاب ریوی مورد بررسی قرار گرفته است(۷). نتایج مطالعات نشان داد که اغلب فاکتورهای دزیمتریکی مانند CLD، MLD و IVx با التهاب ریوی ارتباط معناداری دارند. Ramella و همکاران بیان کردند که IV20 و دوز میانگین ریه اگر به ترتیب بیشتر از ۳۱ درصد، ۱۸ درصد و ۲۰ گری باشند، در وقوع پنومونی قابل توجه هستند(۸).

Lee و همکاران نشان دادند که خطر افزایش پنومونی در بیماران مبتلا به سرطان پستان درمان شده با تکنیک IMRT با شاخص توده بدنی پایین، زمانی که IV20 زیر مقدار معین شده باشد، وجود دارد. آنها محدودیت دوز- حجم IV20 کمتر از ۳۷ درصد را برای ریه تابش دیده برای کاهش وقوع پنومونی زیر ۲۰ درصد بیان کردند(۹). در مطالعات گذشته فاصله مرکزی ریه را تا ۲ سانتی متر برای پرتو درمانی با کبالغ ۶۰ و ۱/۵ سانتی متر برای پرتو های مگاولتاژ به خاطر نیم سایه در

طراحی درمان برای پرتو درمانی همه بیماران با استفاده از سیستم طراحی درمان کامپیوتری سه بعدی، CorePLAN (version 3.5.0.5) براساس اطلاعات سی تی اسکن انجام شد. یک طرح درمان استاندارد برای درمان در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است. تصاویر



تصویر شماره ۱: طراحی درمان استاندارد یک بیمار مبتلا به سرطان پستان چپ. الف: طراحی درمان میدان تاثرات، ب: طراحی درمان میدان سورپراکلاو

مدل‌های Lyman-Kutcher-NTCP اولیه مانند مدل Burman (۱۶)، براساس اطلاعات استخراج شده از هیستوگرام‌های دوز-حجم و توزیع دوز در حجم هدف و ارگان‌های سالم در معرض خطر، احتمال بروز عارضه بررسی شده‌اند. هم‌چنین Svolos و همکاران (۱۷)، با استفاده از این مدل‌ها، ارتباط MLD با خطر التهاب ریوی را بررسی کرده‌اند. به عبارت دیگر هدف از این مطالعه بررسی پارامترهای مؤثر پیش‌بینی کننده احتمال ایجاد عارضه بعد از پرتو درمانی سرطان پستان و ارایه مدلی مناسب جهت پیش‌بینی احتمال ایجاد آسیب در ریه و هم‌چنین بررسی پارامترهای مؤثر در مدل لایمن بر اساس داده‌های مورد مطالعه، بوده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل II و III (براساس مرحله بندی TNM، ۲۵ نفر با درگیری پستان چپ و ۲۷ نفر با درگیری پستان راست) که تحت عمل جراحی ماستکتومی و ماستکتومی رادیکال تعديل یافته قرار گرفته و بین بهمن ماه ۱۳۹۳ تا مرداد ماه ۱۳۹۴ به مرکز پرتو درمانی مهدیه همدان مراجعه کرده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. همه بیماران ۸ دوره شیمی درمانی را تقریباً یک ماه قبل از شروع پرتو درمانی دریافت کرده بودند. بیماران سیگاری و مبتلایان به بیماری‌های ریوی و قلبی از مطالعه خارج شدند و در آخر ۵۲ بیمار مورد تحلیل قرار گرفتند. مشخصات بیماران شامل مشخصات شناسنامه‌ای، وضعیت بیماری و پارامترهای دزیمتری پرتو درمانی جمع آوری گردید.

پرتو درمانی با استفاده از پرتوهای فوتونی ۶MV و ۱۵MV شتاب دهنده خطی زیمنس، مدل پریموس ساخت کشور آلمان که در تکنیک تک ایزوسترو و فاصله چشمی تا محور هم مرکز برای اعمال دوز ۲Gy/d، ۵ روز در هفته طراحی شده بود، انجام گرفت. قبل از پرتو درمانی، بیماران در وضعیت طاق باز بر بستر بورد با بالا بردن بازوی سمت پستان درگیر، قرار گرفتند.

بیشترین حفاظت بافت‌های سالم اطراف (به ویژه ریه‌ها) صورت پذیرفت. برای تمام بیماران هر دو ریه در هیستوگرام‌های دوز-حجم به عنوان ارگان‌های حساس در نظر گرفته شدند. داده‌ها براساس DVH‌های تمایزی به دست آمده از نرم افزار با فواصل دوز ۰/۲ گرمی (dose step size). در جدول شماره ۱ مشخصات بیماران تحت درمان آورده شده است. برای هر بیمار،^۳ ریسک فاکتور CLD و MLD و IVx مورد بررسی قرار گرفت. در جدول شماره ۲ این فاکتورها آورده شده‌اند.

IMN: (غدد زنجیره پستان داخلی تابش دیده)؛ MLD: (دوز میانگین ریه تابش دیده)؛
 $1^{\#} = N0$: N stage ۳* = T3، ۲* = T2، ۱* = T1 : T stage
 $1^{\&} = MV6$ ، $3^{\#} = N3$ ، $2^{\#} = N2$ ، $1^{\&} = N1$
 $2^{\&} = MV6 + 15$ ؛ محل تومور: $1^{\#}$ = چپ، $2^{\#}$ = راست؛
PTV = حجم هدف در طراحی درمان، نوع جراحی:
 1^E = ماستکتومی، 2^E = MRM = ماستکتومی رادیکال تعديل یافته؛ CLD (فاصله از لبه خلفی میدان تائزانت تا دیواره قفسه سینه).

جدول شماره ۱: شاخص‌های بالینی و دزیمتريکی

شاخص	محصول	نحوه میانگین
سن (سال)	۴۹ ± ۹/۹	۳۲-۷۱
نوع جراحی تعداد (درصد)	(۴۸)(۲۴)، (۵۲)(۲۷)	۲۱٪
محل تومور تعداد (درصد)	(۵۱)(۲۶)، (۴۹)(۲۵)	۲۰٪
حجم ریه تابش دیده (ساتیتیمرمکب)	۱۲۶۹ ± ۲۳۷/۴	۲۰۷۴/۷-۸۵۲/۲
درصد حجمی از ریه که بیش تراز ۲۰ گرمی دوز دریافت کرده	۱۱	نفر
درصد حجمی از ریه که کم تراز ۲۰ گرمی دوز دریافت کرده	۴۱	نفر
حجم PTV (ساتیتیمرمکب)	۱۰۶۳/۹ ± ۶۶۴/۶۲	۳۵۴/۷-۲۱۲۷/۶
مرحله N	۷،۱۹،۲۲۳	۱،۲۳۴ [#]
مرحله T	۸،۷۸،۱۵	۱،۲۵ [*]
ازری (MV)	۷،۳۲،۲۰	۱،۲ ^{&}
غدد زنجیره داخلی	۱۴	نفر
دوز میانگین (cGy) PTV	۹۹/۸-۵۷۹۵/۷	۲۹۱۳/۳۳ ± ۱۵۳۵
کم ترین دوز (cGy) PTV	۳۲/۸-۱۵۰/۷	۲۳۳/۸۲ ± ۲۲۷۷/۶
دز میانگین ریه (cGy)	۲۹/۸-۲۷۴۴	۸۲۱/۸ ± ۵۵۱/۶
فاصله مرکزی ریه (ساتیتیمر)	-۴-۴۶	۲/۴۷ ± ۰/۷۹
طول میدان تائزانت (ساتیتیمر)	۹-۲۱/۵	۱۷/۵۲ ± ۴/۱۲
عرض میدان تائزانت (ساتیتیمر)	۵/۵-۲۰/۷	۱۶/۰۱ ± ۳/۷۸

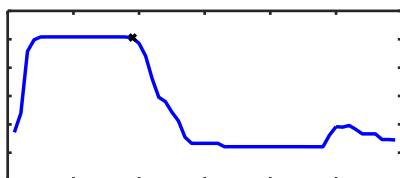
سی‌تی اسکن با استفاده از دستگاه سی‌تی اسکن تک اسلاس (Sensation; Siemens, Germany) به صورت مقاطع عرضی با اسلاس‌هایی با ضخامت ۸ میلی‌متر تهیه شدند. سپس تصاویر سی‌تی اسکن بیماران به فرمت استاندارد دایکام توسط خود دستگاه تبدیل و به نرم افزار طراحی درمان انتقال داده شد. محاسبات دوز با استفاده از الگوریتم بر پایه تصحیح نسبت معادل بافت به هوا توسط نرم افزار طراحی درمان Core Plan با اندازه و کسل $0/9 \times 0/9 \times 8$ میلی‌متر مکعب انجام گرفت. دوز جذبی ریه سمت پستان در گیر از ناحیه بندی این ارگان‌ها و طرح‌های درمان هر فرد استخراج شد. در همه موارد قسمتی از ریه در میدان تابش قرار داشت. هر دو ریه به صورت دو عضو مجزا، به عنوان ارگان‌های حساس به تابش و همه بافت پستان در گیر و قسمتی از ریه که در میدان تابشی است به عنوان حجم هدف در طراحی در نظر گرفته شد.

دوز تجویز شده به PTV، ۵۰ گرمی در ۲۵ جلسه درمانی بود. تعداد ۲۱ نفر (۱۷ درصد) از بیماران ۵ جلسه بوست با ازری ۶MV یا ۱۵MV ۱۵MeV پرتو اکترونی به بستر تومور دریافت کردند. بیماران تحت درمان با میدان‌های مقابل موازی تائزانت و میدان سوپراکلاو که با لبه‌های میدان تائزانت منطبق بود، قرار گرفتند. ۱۴ نفر (۱۲ درصد) از بیماران تحت تابش با فوتون یا اکترون در میدان IMN علاوه بر میدان‌های تابشی تائزانت و سوپراکلاو قرار گرفتند. در طراحی درمان ۱۲ نفر (۱۰ درصد) از میدان پست آگریلاری استفاده شد. طراحی درمان به گونه‌ای انجام شد که ۹۵ درصد دوز تجویز شده، ۱۰۰ درصد PTV را پوشش داد ($Gy \geq 47.88$).^(۳) پرتوهای میدان تائزانت به گونه‌ای انتخاب شدند تا حداقل میزان تابش دهی به ریه انجام شود و در عین حال پوشش مناسب PTV صورت گیرد. به طور کلی طراحی درمان با هدف پوشش مناسب حجم PTV و

ریه براساس هیستوگرام دز-حجم (DVH) محاسبه شد. هم‌چنین از روش اسپیرمن برای محاسبه همبستگی استفاده گردید.

یافته‌ها

ابتدا پارامتر IVx و همبستگی آن با احتمال آسیب به بافت ریه محاسبه شد. در تصویر شماره ۲، نمودار همبستگی IVx با احتمال آسیب به بافت ریه نشان داده شده است.



تصویر شماره ۲: همبستگی مقادیر IV1 تا IV60 با احتمال آسیب در بافت ریه IV19 دارای بیش ترین ارتباط با احتمال آسیب به بافت ریه می باشد).

با توجه به تصویر شماره ۲، بیشترین میزان همبستگی احتمال آسیب در حالت دز-حجم با IV19 برابر با $81/58$ درصد می باشد.

به طور کلی پارامتر IV19 به عنوان بهترین پیش‌بینی کننده در بین پارامترهای IVx و با همبستگی بیشتر از 81 درصد انتخاب شد. نتایج نشان دادند که هر چه میزان پارامتر CLD بیشتر باشد، دز رسیده به ریه نیز بیشتر خواهد شد. به گونه‌ای که با MLD به میزان 32 درصد همبستگی دارد. هم‌چنین مشخص شد که این پارامتر با احتمال آسیب به بافت ریه ارتباط معنی‌داری ندارد. علاوه بر آن در این مطالعه مشاهده شد که MLD حداقل 80 درصد با احتمال آسیب به دست ریه همبستگی دارد. در جدول شماره ۴ نتایج به دست آمده از بررسی پارامترهای CLD و MLD و IV19 آورده شده است.

همان‌طور که در جدول شماره ۴ نشان داده شده است، پارامترهای MLD و IV19 ارتباط معنی‌داری با احتمال آسیب به بافت ریه دارند. بنابراین این دو پارامتر

جدول شماره ۲: پارامترهای پیش‌بینی کننده اولیه مرتبط با بیمار (پارامترهای بالینی) و دزیمتريکی از داده‌های دوز-حجم

شناخت	محدوده	انحراف معيار ميانگين
دوز ميانگين ریه(Gy)	$29/8 - 27/44$	
فاصله مرکزی ریه(سانتیمتر)	$0/46 - 4$	$2/47 \pm 0/79$
IV5	$0 - 71/5$	$2/1/96 \pm 2/1/23$
IV10	$0 - 67/19$	$18/72 \pm 1/49$
IV15	$0 - 42/19$	$13/0/2 \pm 1/2/72$
IV20	$0 - 29/45$	$6/4 \pm 7/8/2$
IV25	$0 - 15/62$	$1/45 \pm 3/2$
IV30	$0 - 14/89$	$0/95 \pm 2/8/4$
IV35	$0 - 14/53$	$0/89 \pm 2/7/2$
IV40	$0 - 13/77$	$0/79 \pm 2/4/9$
IV45	$0 - 9/74$	$0/56 \pm 1/8/1$
IV50	$0 - 3/57$	$0/18 \pm 0/6/9$

در این مطالعه ابتدا احتمال آسیب به بافت ریه با استفاده از مدل لایمن محاسبه شد. مدل لایمن، NTCP را برای یک ارگان با پرتودهی حجم جزیی یکنواخت برای اولین بار در سال ۱۹۸۵ با یکتابع خطأ (Error function) دوز و حجم بیان می نماید. روابط ۱ و ۲ بیان گر روابط حاکم در این مدل هستند.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{t^2}{2}} dt \quad (1)$$

$$t = \frac{D - D_{50}(v)}{mD_{50}(v)} \quad (2)$$

در این مطالعه از مدل لایمن با هیستوگرام دوز-حجم کاهش یافته نسبت به دوز یکنواخت معادل (Equivalent uniform dose (EUD)) استفاده شده است. معادلات مربوطه ابتدا در محیط مطلب جهت یافتن پارامترهای مدل لایمن پیاده‌سازی شدند. پارامتر m شیب به دست آمده از منحنی دز-پاسخ در نقطه D_{50} می باشد. هم‌چنین پارامتر n اثر حجم را نشان می دهد. زمانی که n نزدیک به یک باشد، اثر حجم بزرگ و وقتی که نزدیک صفر باشد، اثر حجم کوچک است (۲۰). در مورد بافت ریه این پارامتر در مطالعه Burman و همکاران (۲۱)، گزارش شده است. سپس همبستگی پارامترهای جدول شماره ۲ با احتمال آسیب به بافت ریه به دست آمد. احتمال آسیب به بافت

پنومونی کاهش یابد، کیفیت زندگی بیماران افزایش می‌یابد. به طور کلی هدف اصلی پرتودرمانی نابود کردن تمامی سلول‌های سرطانی و رساندن کم ترین آسیب به بافت‌های سالم اطراف تومور می‌باشد. برای رسیدن به هدف فوق باید قبل از شروع هر دوره درمانی ابتدا یک درمان مناسب را براساس بیشترین احتمال کنترل تومور و کم ترین احتمال آسیب بافت‌های سالم اطراف طراحی کرد. در این راستا ارائه مدل‌هایی جهت پیش‌بینی آسیب به بافت‌های در معرض خطر از اهمیت بالایی برخوردار است. عبارت دیگر ارتباط پارامترهای بالینی و دزیمتريکی با یکدیگر در انتخاب مدلی مناسب دارای اهمیت است (۲۳). در مطالعه حاضر ابتدا پارامترهای اولیه انتخاب شدند و ارتباط آن‌ها با احتمال آسیب به بافت ریه براساس مدل لایمن بررسی شدند. براساس نتایج بررسی اولیه، دو پارامتر MLD و IV19 به عنوان پارامترهای پیش‌بینی کننده مؤثر جهت ارائه مدلی مناسب انتخاب شدند. پارامتر CLD با MLD به میزان ۳۲ درصد ارتباط دارد. پارامتر m حاصل از مدل لایمن در این مطالعه نشان می‌دهد که احتمال بروز عوارض در محدوده وسیعی حول نقطه TD50 وجود خواهد داشت. بنابراین هرچه مقدار پارامتر m در مدل لایمن افزایش یابد، حساسیت به دز یکنواخت معادل و بنابراین دز رسیده به ریه افزایش و با توجه به اهمیت پارامتر IV19 بر احتمال آسیب به بافت ریه، نشان‌دهنده اهمیت اثر حجم می‌باشد. در مطالعات گذشته حداقل مقدار CLD را ۲ سانتی‌متر برای پرتودرمانی با کبالغ ۶۰ و ۱/۵ سانتی‌متر برای پرتوهای مگاولتاژ پیشنهاد کرده‌اند. دلیل آن نیز به خاطر نیم سایه و پراکندگی پرتو و جذب توسط ریه می‌باشد (۱۰). Chen و همکارانش نیز به نتایج مشابهی رسیدند و CLD را به عنوان شاخص خوبی برای دوز دزیبی ریه در نظر گرفتند (۱۱). در مطالعه حاضر هم علاوه بر ارزیابی ارتباط CLD با MLD، تغییرات آن‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفت که مجدداً نتایج به دست آمده ارتباط این پارامترها را نشان داد. بنابراین برای کاهش دز رسیده به

به عنوان پارامترهای پیش‌بینی کننده نهایی انتخاب شدند و داده‌ها براساس مدل univariate logistic regression بررسی شدند. در جدول شماره ۵ نتایج مدل پیشنهادی ارائه شده است.

اعتبارسنجی مدل با استفاده از فاکتورهای R^2 _Statistic، F _Statistic شماره ۶ پارامترهای ارزیابی مدل بیان شده‌اند.

هم‌چنین پارامترهای حاصل از مدل لایمن با استفاده از نرم افزار متلب استخراج شدند که پارامترهای حاکم بر مدل مذکور در جدول شماره ۷ قابل مشاهده می‌باشد.

جدول شماره ۴: میزان همبستگی پارامترهای CLD و MLD با احتمال آسیب به بافت ریه با توجه به داده‌های دز-حجم

سطح معنی داری	داده‌های دز حجم و میزان همبستگی	اطلاعات دز حجم
$p > 0.05$	۲/۶۱	فاصله مرکزی ریه
$p < 0.001$	۸۰/۸۲	دوز میانگین ریه
$p < 0.001$	۸۱/۵۸	IV19

جدول شماره ۵: ضرایب Univariate logistic regression برای مدل پیشنهادی با استفاده از هیستوگرام دز-حجم

فاکتورهای پیش‌بینی کننده	ضدrip β	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
مقدار ثابت	-۰/۴۱	-۰/۲۵-۰/۵۶
دوز میانگین ریه	۰/۵۷۸	۰/۹۷-۱/۰/۶
IV19	-۰/۰۲۲	-۰/۱-۱/۷

جدول شماره ۶: پارامترهای ارزیابی مدل پیشنهادی در حالت دز-حجم

میانگین مربع خطای R^2	ضریب F	مقدار p	مقدار
۰/۵۷	۱۶/۹۲	۲/۲۶×۱۰ ^{-۶}	۰/۱

جدول شماره ۷: مقادیر تخمین زده پارامترهای مدل‌ها با ورودی EUD براساس DVH

مدل	لایمن بر پایه	EUD	n	m	D50 (Gy)
پارامتر			۰/۸۷	۰/۲۶	۲۶/۶۴

بحث

التهاب ریوی (پنومونی) ناشی از تابش کاهش می‌دهد، رایج‌ترین عوارض ریوی در بیمارانی است که تحت پرتودرمانی پستان هستند (۲۳). اگر وقوع

آسیب) می‌باشد. پارامترهای MSE و R^2 statistic در جدول شماره ۶ که نتایج ارزیابی مدل ارائه شده می‌باشد، نشان می‌دهند پارامترهای انتخابی، فاکتورهای مؤثری در پیش‌بینی آسیب به بافت ریه می‌باشند.

در این مطالعه ۱۴ نفر تحت تابش دهی IMN قرار داشتند که نتایج مدل univariate را تحت تاثیر قرار ندادند و هیچ اختلاف قابل توجهی در میزان دوز دریافتنی بیماران دارای میدان IMN و بیماران بدون دریافت میدان IMN دیده نشد ($p=0.95$). اگرچه آسیب یا عدم آسیب به فاکتورهای زیادی بستگی دارد اما اگر میدان تابش تا فضای استرنوم کشیده می‌شود، ممکن است تابش دهی ریه را افزایش دهد (۲۶). در مطالعه‌ای که Hooning و همکاران (۲۷) انجام دادند نشان داد که تعدادی از بیمارانی که میدان IMN دریافت کرده‌اند، هیچ خطر قابل توجهی بین تومورهای چپ و راست از نظر وقوع عوارض ریوی مشاهده نشد. به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که مدل پیشنهادی می‌تواند برای پیش‌بینی احتمال آسیب به بافت ریه مورد استفاده قرار گیرد. پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده با افزایش تعداد بیماران و اصلاح بیشتر مدل پیشنهادی، توان پیش‌بینی کنندگی آن افزایش یابد.

سپاسگزاری

نگارندگان مقاله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه برای حمایت مالی و هم چنین از پزشکان و پرسنل مرکز رادیوتراپی و آنکولوژی مهدیه همدان تشکر و قدردانی می‌نمایند. این مقاله مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول و حاصل طرح تحقیقاتی مصوب به شماره ثبت ۹۳۴۵۴ دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65(1): 5-29.
2. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al.

ریه پیشنهاد می‌شود که در صورت امکان مقدار CLD کم در نظر گرفته شود.

در مطالعات گذشته نقش فاکتورهای دزیمتربی پیشگویی کننده برای پنومونی در طراحی درمان سه بعدی مانند IVX و MLD مورد بررسی قرار گرفته است. Hernando و همکاران (۷)، Ramella و همکاران (۸) و Graham و همکاران (۲۴)، نشان دادند IV20 و IV30 و MLD با احتمال آسیب به بافت ریه رابطه دارند. Lee و همکاران از مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره در مورد بیماران مبتلا به سرطان پستان و سرطان‌های سروگردان تحت درمان با تکنیک IMRT استفاده کردند (۲۵،۹). اما این مدل برای بیماران تحت درمان با IMRT مفیدتر از 3D-CRT ۳ می‌باشد. باتوجه به این که در اکثر مراکز درمانی کشور از تکنیک 3D-CRT به جای تکنیک IMRT استفاده می‌شود و نیز با در نظر داشتن شیوع بالای ابتلا به این بیماری، لزوم معرفی مدلی مناسب با استفاده از داده‌های دزیمتربی و کلینیکی بیماران مبتلا به سرطان پستان درمان شده با تکنیک 3D-CRT در جهت تلاش برای افزایش کیفیت زندگی این بیماران از اهمیت بالایی برخوردار است. نتایج این مطالعه نشان داد که IV19 بیشترین ارتباط را با احتمال آسیب به بافت ریه دارد. بنابراین برای ارائه مدلی پیشنهادی از دو پارامتر IV19 و MLD استفاده شد. استفاده از همبستگی قبل از طراحی مدل نیز باعث دقت بیشتر در انتخاب فاکتورهای پیش‌بینی کننده اولیه شد. هم‌چنین برای ساده‌سازی مدل و افزایش دقت مدل، چندین بار مدل با حالت‌های مختلف پیاده‌سازی شد تا بهترین نتیجه به دست آید و در نهایت مدل از نوع univariate logistic regression انتخاب شد. از دلایل استفاده از این مدل، نوع پاسخ‌های فرضی (آسیب و عدم

- Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007; 13(4): 383-391.
3. Khan FM, Gerbi BJ. Treatment planning in radiation oncology. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
 4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355(9217): 1757-1770.
 5. Halperín ECP, Brady LW, Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 6. Belka C, Camphausen KA. Why" radiation oncology". *Radiother Oncol* 2006; 1(1): 1.
 7. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou S-M, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(3): 650-659.
 8. Ramella S, Trodella L, Mineo TC, Pompeo E, Stimato G, Gaudino D, et al. Adding Ipsilateral V 20 and V 30 to Conventional Dosimetric Constraints Predicts Radiation Pneumonitis in Stage IIIA-B NSCLC Treated With Combined-Modality Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 110-115.
 9. Lee T-F, Chao P-J, Chang L, Ting H-M, Huang Y-J. Developing multivariable normal tissue complication probability model to predict the incidence of symptomatic radiation pneumonitis among breast cancer patients. *PLoS one* 2015; 10(7): e0131736.
 10. Danoff B, Galvin J, Cheng E, Brookland R, Powlis W, Goodman R. The clinical application of CT scanning in: the treatment of primary breast cancer. Ames FC, Blumenschein GR, Montague ED. Austin; Current Controversies in Breast Cancer University of Texas Press; 1984: 391-397.
 11. Chen W, Chu JC, Griem K, Hartsell WF, Saxena VS. Using simulation data to predict lung geometry for inhomogeneity corrections in breast cancer treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(3): 683-688.
 12. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68(3): 199-210.
 13. Saalabian M, Moslemi D, Larizadeh M, Mosallaee A, Omidvary S, Mohammadianpanah M, et al. The Results of Radiotherapy Versus No Radiotherapy of Internal Mammary Chain in Breast Cancer: the Results of 14 Years Therapy. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2005; 4(1): 1-8.
 14. Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(2): 355-360.
 15. Das IJ, Cheng EC, Freedman G, Fowble B. Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1): 11-19.
 16. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün S, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1): 103-113.

17. Svolos P, Tsougos I, Kyrgias G, Kappas C, Theodorou K. On the use of published radiobiological parameters and the evaluation of NTCP models regarding lung pneumonitis in clinical breast radiotherapy. *Australas Phys Eng Sci Med* 2011; 34(1): 69-81.
18. Xu C-J, van der Schaaf A, Van't Veld AA, Langendijk JA, Schilstra C. Statistical validation of normal tissue complication probability models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): e123-129.
19. Lee T-F, Liou M-H, Huang Y-J, Chao P-J, Ting H-M, Lee H-Y, et al. LASSO NTCP predictors for the incidence of xerostomia in patients with head and neck squamous cell carcinoma and nasopharyngeal carcinoma. *Sci Rep* 2014; 4: 6217.
20. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 1985; 104(2s): S13-S19.
21. Burman C, Kutcher G, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1): 123-135.
22. Mayles P, Rosenwald J-C. *Handbook of Radiotherapy Physics Theory and Practice*. Florida: CRC Press; 2007.
23. Rancati T, Wennberg B, Lind P, Svane G, Gagliardi G. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol* 2007; 82(3): 308-316.
24. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 323-329.
25. Lee T-F, Chao P-J, Ting H-M, Chang L, Huang Y-J, Wu J-M, et al. Using multivariate regression model with least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) to predict the incidence of xerostomia after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *PloS one* 2014; 9(2): e89700.
26. Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu C-s, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5): 1399-1407.
27. Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4): 1081-1091.