

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

Maede Hasanabdali¹,
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, Mahdiah Oncology and Radiotherapy Center, Hamedan, Iran

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

⁵ Medical Physicist, Mahdiah 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 Mahdiah 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).

پیش بینی آسیب بافت ریه از طریق بررسی پارامترهای بالینی و دزیمتریکی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

مائده حسن عبدالی^۱کریم خوش گرد^۲عبدالعظیم صدیقی پاشاکی^۳محمد رضائی^۴علیرضا خوش قدم^۵محمد هادی غلامی^۵احسان اکبری حامد^۳

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان شایع ترین سرطان در میان زنان است. جلوگیری از آسیب به بافت های سالم به ویژه بافت ریه در پرتودرمانی سرطان پستان اهمیت دارد. در این مطالعه جهت یافتن فاکتورهای پیش بینی کننده با استفاده از پارامترهای دزیمتریکی و بالینی، وقوع آسیب در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیش بینی شده است.

مواد و روش ها: 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 و 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 دزیمتریکی و بالینی بررسی شد و نهایتاً بر اساس نتایج به دست آمده مدلی مناسب جهت پیش بینی احتمال ایجاد آسیب به بافت ریه به دست آمد.

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

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

واژه های 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 شایع ترین موارد ابتلا به سرطان در میان زنان بوده است. تعداد ابتلا به سرطان در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۱۵ بیش

E-mail: khoshgardk@gmail.com

مؤلف مسئول: کریم خوش گرد - کرمانشاه: بلوار سرخه لیزه، 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 - پرتوی، 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

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

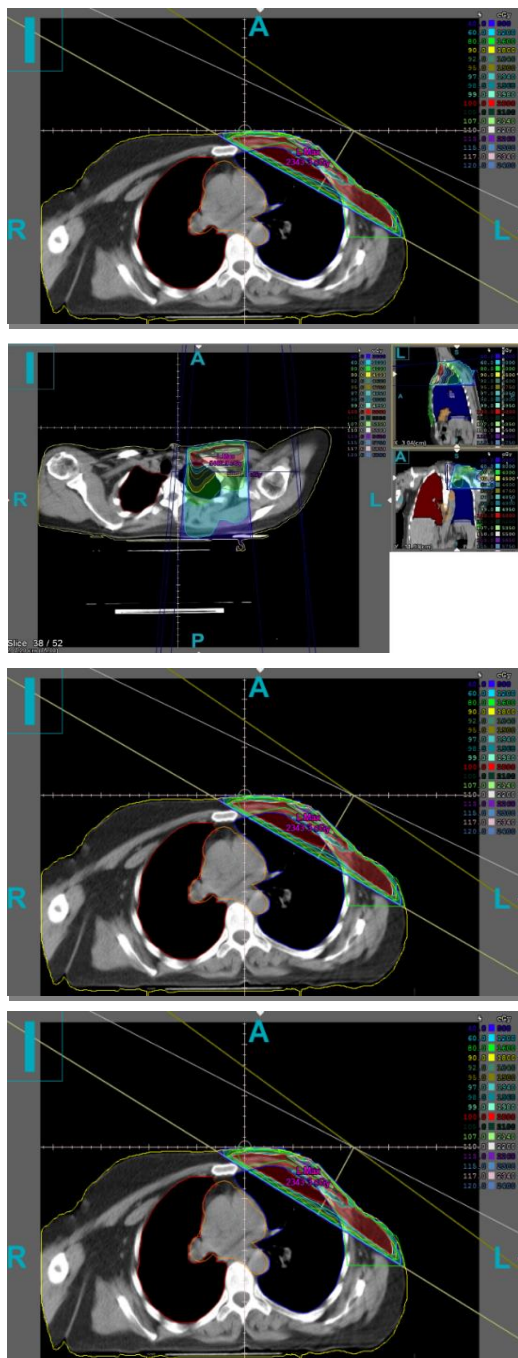
از ۲۳۲۰۰۰ مورد بوده است که منجر به مرگ چهل هزار نفر شده است (۱). در ایران میزان بروز آن ۲۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد که شایع ترین سرطان در بین زنان ایرانی است. با توجه به تغییر در الگوی عوامل خطر و جمعیتی، انتظار می رود بروز سرطان پستان طی دهه های آتی در کشور به شدت افزایش یابد (۲). پرتودرمانی سرطان پستان بعد از ماستکتومی، لامپکتومی و رادیکال ماستکتومی به منظور افزایش شانس بقا و حفاظت پستان باقی مانده و هم چنین 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 پرتودرمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان ۱/۲ تا ۳۵ درصد گزارش شده است (۵، ۶). ریه ها بحرانی ترین ارگان ها در پرتودرمانی در طراحی درمان برای سرطان پستان هستند. پنومونی ناشی از تابش که کیفیت زندگی فرد را کاهش می دهد، رایج ترین عوارض ریوی در بیمارانی است که تحت پرتودرمانی 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 IV30 و دوز میانگین ریه اگر به ترتیب بیش تر 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. آن ها محدودیت دوز - حجم IV20 کم تر 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 پرتودرمانی با کبالت ۶۰ و ۱/۵ سانتی متر برای پرتوهای مگاولتاژ به خاطر نیم سایه در

نظر گرفته اند. CLD فاصله لبه خلفی میدان تابش 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 کرده اند 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 غدد زنجیره داخلی، سوپراکلاویکولار و تابش درمان شده اند (۱۲، ۱۳). Lingos و همکاران در پرتو درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش نمودند که در CLD کم تر از ۳ سانتی متر هیچ شواهدی از بروز پنومونی در بیماران دیده نشده است (۱۴). براساس داده های به دست آمده قبلی (۱۵) CLD کم تر از ۱۵ درصد و کم تر از ۱۸ درصد حجم ریه به ترتیب برای ریه راست و چپ تغییر کرده است. در اغلب مطالعات از مدل های NTCP اولیه 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 هم چنین 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

طراحی درمان برای پرتودرمانی 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 تانژانت، ب: طراحی درمان میدان سوپراکلاو

مدل‌های NTCP اولیه مانند مدل Lyman-Kutcher-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 پیش‌بینی‌کننده احتمال ایجاد عارضه بعد از پرتودرمانی سرطان پستان و ارزیابی مدلی مناسب جهت پیش‌بینی احتمال ایجاد آسیب در بافت 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 تعدیل یافته قرار گرفته و بین بهمن ماه ۱۳۹۳ تا مرداد ماه ۱۳۹۴ به مرکز پرتودرمانی مهدیه همدان مراجعه کرده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. همه بیماران ۸ دوره شیمی درمانی را تقریباً یک ماه قبل از شروع پرتودرمانی 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 پرتودرمانی جمع‌آوری گردید.

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

سی تی اسکن با استفاده از دستگاه سی تی اسکن تک اسلایس (Sensation; Siemens, Germany) به صورت مقاطع عرضی با اسلایس هایی با ضخامت ۸ میلی متر تهیه شدند. سپس تصاویر سی تی 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 $0.9 \times 0.9 \times 0.9$ میلی متر مکعب انجام گرفت. دوز جذبی ریه سمت پستان در گیر از ناحیه بندی این ارگان ها و طرح های 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 ارگان های 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 گری در ۲۵ جلسه درمانی بود. تعداد ۲۱ نفر (۱۷ درصد) از بیماران ۵ جلسه بوسست با انرژی ۶MV یا ۱۵MV پرتو فوتونی یا ۱۵MeV پرتو الکترونی به بستر تومور دریافت کردند. بیماران تحت درمان با میدان های مقابل موازی تانژانت و میدان سوپراکلاو که با لبه های میدان تانژانت منطبق بود، قرار گرفتند. ۱۴ نفر (۱۲ درصد) از بیماران تحت تابش با فوتون یا الکترون در میدان IMN علاوه بر میدان های تابشی تانژانت و سوپراکلاو قرار گرفتند. در طراحی درمان ۱۲ نفر (۱۰ درصد) از میدان پست آگزیلاری استفاده شد. طراحی درمان به گونه ای انجام شد که ۹۵ درصد دوز تجویز شده، ۱۰۰ درصد PTV را پوشش داد ($V95\% \geq 47.88 \text{ Gy}$) (۳). پرتوهای میدان تانژانت به گونه ای انتخاب شدند تا حداقل میزان تابش دهی به ریه انجام شود و درعین حال پوشش مناسب PTV صورت گیرد. به طور کلی طراحی درمان با هدف پوشش مناسب حجم PTV و

پیش ترین حفاظت بافت های سالم اطراف (به ویژه ریه ها) صورت پذیرفت. برای تمام بیماران هر دو ریه در هیستوگرام های دوز-حجم به عنوان ارگان های حساس در نظر گرفته شدند. داده ها براساس DVH های تمایزی به دست آمده از نرم افزار با فواصل دوز ۰/۲ گری (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 شده اند.

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

جدول شماره ۱: شاخص های بالینی و دزیمتریکی

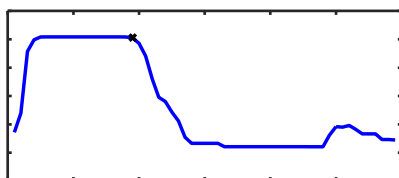
شاخص	محدوده	تحراف معیار $\pm$ میانگین
سن (سال)	۳۲-۷۱	$49 \pm 9/9$
نوع جراحی (درصد)	21^E	$(48/24)$ ، $(52/27)$
محل تومور (درصد)	21^E	$(51/26)$ ، $(49/25)$
حجم ریه تابش دیده (سانتیمتر مکعب)	$204/7-552/2$	$1269 \pm 237/4$
درصد حجمی از ریه که بیش تر از ۲۰ گری دوز دریافت کرده		۱۱ نفر
درصد حجمی از ریه که کم تر از ۲۰ گری دوز دریافت کرده		۴۱ نفر
حجم PTV (سانتیمتر مکعب)	$354/7-2117/6$	$1063/9 \pm 666/62$
مرحله N	$1,2,3^{\&}$	$7,19,22,3^{\&}$
مرحله T	$1,2,3^{\&}$	$8,28,15$
انرژی (MV)	$1,2^{\&}$	۲۰، ۳۲، ۳۳ نفر
غدد زنجیره داخلی	2000 cGy	۱۴ نفر
دوز میانگین PTV (cGy)	$99/8-5795/7$	$2913/33 \pm 1535$
کم ترین دوز PTV (cGy)	$3/2-1505/7$	$233/82 \pm 227/76$
دز میانگین ریه (cGy)	$29/8-2744$	$821/88 \pm 551/6$
فاصله مرکزی ریه (سانتیمتر)	$0-4/46$	$2/47 \pm 0/79$
طول میدان تانژانت (سانتیمتر)	$6-21/5$	$17/52 \pm 4/12$
عرض میدان تانژانت (سانتیمتر)	$5/5-20/7$	$16/01 \pm 3/7$

جدول شماره ۲: پارامترهای پیش بینی کننده اولیه مرتبط با بیمار (پارامترهای بالینی) و دزیمتریکی از داده های دوز-حجم

شاخص	محدوده	انحراف معیار $\pm$ میانگین
دوز میانگین ریه (cGy)	۲۹/۸-۲۷۴۴	۸۲۱/۸۸ $\pm$ ۵۵۱/۶
فاصله مرکزی ریه (سانتیمتر)	۰/۴۶-۴	۲/۴۷ $\pm$ ۰/۷۹
IV5	۰-۷۱/۵	۲۱/۹۶ $\pm$ ۲۱/۲۳
IV10	۰-۶۷/۱۹	۱۸/۷۲ $\pm$ ۴/۹
IV15	۰-۴۲/۱۹	۱۳/۰۲ $\pm$ ۱۲/۷۲
IV20	۰-۲۹/۴۵	۶/۴ $\pm$ ۷/۸۲
IV25	۰-۱۵/۶۲	۱/۴۵ $\pm$ ۳/۲
IV30	۰-۱۴/۸۹	۰/۹۵ $\pm$ ۲/۸۴
IV35	۰-۱۴/۵۳	۰/۸۹ $\pm$ ۲/۷۲
IV40	۰-۱۳/۷۲	۰/۷۹ $\pm$ ۲/۴۹
IV45	۰-۹/۷۴	۰/۵۶ $\pm$ ۱/۸۱
IV50	۰-۳/۵۷	۰/۱۸ $\pm$ ۰/۶۹

یافته ها

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 به بافت ریه ($IV19$ دارای بیش ترین ارتباط با احتمال آسیب به بافت ریه می باشد).

با توجه به تصویر شماره ۲، بیش ترین میزان همبستگی احتمال آسیب در حالت دز-حجم با $IV19$ برابر با ۸۱/۵۸ درصد می باشد.

به طور کلی پارامتر $IV19$ به عنوان بهترین پیش بینی کننده در بین پارامترهای IVx و با همبستگی بیش تر از ۸۱ درصد انتخاب شد. نتایج نشان دادند که هر چه میزان پارامتر CLD بیش تر باشد، دز رسیده به ریه نیز بیش تر خواهد شد. به گونه ای که با MLD به میزان ۳۲ درصد همبستگی دارد. هم چنین مشخص شد که این پارامتر با احتمال آسیب به بافت ریه ارتباط معنی داری ندارد. علاوه بر آن در این مطالعه مشاهده شد که MLD حداقل ۸۰ درصد با احتمال آسیب به بافت ریه همبستگی دارد. در جدول شماره ۴ نتایج به دست آمده از بررسی پارامترهای CLD و MLD و $IV19$ آورده شده است.

همان طور که در جدول شماره ۴ نشان داده شده است، پارامترهای MLD و $IV19$ ارتباط معنی داری با احتمال آسیب به بافت ریه دارند. بنابراین این دو پارامتر

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 یک تابع خطا (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 متلب جهت یافتن پارامترهای مدل لایمن پیاده سازی شدند. پارامتر m ، شیب به دست آمده از منحنی دز- پاسخ در نقطه $D50$ می باشد. هم چنین 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 ۰/۸۷ گزارش شده است (۲۱). سپس همبستگی پارامترهای جدول شماره ۲ با احتمال آسیب به بافت ریه به دست آمد. احتمال آسیب به بافت

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 $F_{Statistic}$ ، R^2 انجام شد (۲۲). در جدول شماره ۶ پارامترهای ارزیابی مدل بیان شده‌اند.

هم چنین 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 و IV19 با احتمال آسیب به بافت ریه با توجه به داده های دز-حجم

اطلاعات دز-حجم	داده های دز-حجم - میزان همبستگی	سطح معنی داری
فاصله مرکزی ریه	۲/۶۱	$p > ۰/۰۵$
دوز میانگین ریه	۸۰/۸۲	$p < ۰/۰۰۰۱$
IV19	۸۱/۵۸	$p < ۰/۰۰۰۱$

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

فاکتورهای پیش‌بینی کننده	ضریب β	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
مقدار ثابت	۰/۴۱	۰/۲۵-۰/۵۶
دوز میانگین ریه	۵/۷۸ گری	۰/۹۷-۱۰/۶
IV19	-۰/۲۲ گری	-۲/۱-۱/۷

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

میانگین مربع خطا ها	مقدار p	فاکتور F	ضریب R^2
۰/۱	10^{-6}	۲/۲۶×۱۰	۱۶/۹۲
			۰/۵۷

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

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

بحث

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

پنومونی کاهش یابد، کیفیت زندگی بیماران افزایش می‌یابد. به طور کلی هدف اصلی پرتودرمانی نابود کردن تمامی سلول‌های سرطانی و رساندن کم‌ترین 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 کم‌ترین 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. به عبارت دیگر ارتباط پارامترهای بالینی و دزیمتریکی 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 حداکثر مقدار CLD را ۲ سانتی‌متر برای پرتودرمانی با کبالت 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 جذبی 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

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

در مطالعات گذشته نقش فاکتورهای دزیمتری 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 سرورگردن تحت درمان با تکنیک IMRT استفاده کردند (۲۵،۹). اما این مدل برای بیماران تحت درمان با IMRT مفیدتر از 3D-CRT 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 دزیمتری 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 بیش تر در انتخاب فاکتورهای پیش‌بینی کننده اولیه شد. هم چنین برای ساده سازی مدل و افزایش دقت مدل، چندین بار مدل با حالت‌های مختلف پیاده سازی 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

آسیب) می‌باشد. پارامترهای MSE و R^2 statistic در جدول شماره ۶ که نتایج ارزیابی مدل ارائه شده می‌باشند، 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 دریافتی 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 استرونوم 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 بیش تر 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 آکولوژی 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.

- 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. Halperin 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, Mosallae 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. Hoening 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.