ORIGINAL ARTICLE

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

Maede Hasanabdali[1],
Karim Khoshgard[2],
Abdolazim Sedighi Pashaki[3],
Mohammad Rezaei[4],
Alireza Khoshghadam[5],
Mohammad Hadi Gholami[5],
Ehsan Akbari Hamed[3]

[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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۲ آبان سال ۱۳۹۵ (۴۹-۴۰)

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

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

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 دزیمتریکی و بالینی، وقوع آسیب در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیش بینی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۵۲ مبتلا به سرطان پستان در مراحل II و یا III، از بهمن ماه ۱۳۹۳ تا مرداد ماه ۱۳۹۴ تحت عمل جراحی ماستکتومی ویا ماستکتومی رادیکال تغییریافته با دریافت ۸ مرحله شیمی‌درمانی 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 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 دریافتی 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.

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 شایع‌ترین موارد ابتلا به سرطان در میان زنان بوده است. تعداد ابتلا به سرطان در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۱۵ بیش

مولف مسئول: کریم خوش گرد- کرمانشاه: بلوار سرخه لیژه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی E-mail: khoshgardk@gmail.com
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- پرتویی، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

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 می‌باشد که شایع‌ترین سرطان در بین زنان ایرانی است. با توجه به تغییر در الگوی عوامل خطر و جمعیتی، انتظار می‌رود بروز سرطان پستان طی دهه‌های آتی در کشور به شدت افزایش یابد(۲). پرتودرمانی سرطان پستان بعد از ماستکتومی، لامپکتومی و رادیکال ماستکتومی به منظور افزایش شانس بقاء و حفاظت پستان باقی مانده و هم‌چنین جلوگیری از عود موضعی سرطان در نواحی مختلف قفسه سینه انجام می‌شود(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(۶،۵). ریه‌ها بحرانی ترین ارگان‌ها در پرتودرمانی در طراحی درمان برای سرطان پستان هستند. پنومونی ناشی از تابش که کیفیت زندگی فرد را کاهش می‌دهد، رایج‌ترین 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 بیش‌تر از ۳۱درصد، 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 سانتی‌متر برای پرتودرمانی با کبالت ۶۰ و ۱/۵ سانتی‌متر برای پرتوهای مگاولتاژ به خاطر نیم سایه در نظر گرفته اند. CLD فاصله لبه خلفی میدان تانژانت تا دیواره قفسه سینه می‌باشد. 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 کرده‌اند که CLD شاخص خوبی برای دوز جذبی ریه می‌باشد(۱۱). Lind و همکاران نشان دادند که ۵۰ درصد از بیمارانی که به عوارض ریوی مبتلا شده‌اند با تکنیک چهار میدان، تابش‌دهی غدد زنجیره داخلی ، سوپراکلاویکولار و تانژانت درمان شده‌اند(۱۳،۱۲). Lingos و همکاران در پرتو درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش نمودند که در CLD کم‌تر از ۳ سانتی‌متر هیچ شواهدی از بروز پنومونی در بیماران دیده نشده است(۱۴). براساس داده‌های به دست آمده قبلی(۱۵) CLD کم تر 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 اولیه مانند مدل Lyman-Kutcher-Burman (۱۶)، براساس اطلاعات استخراج شده از هیستوگرام‌های دوز- حجم و توزیع دوز در حجم هدف و ارگان های سالم در معرض خطر احتمال بروز عارضه بررسی شده‌اند. در مطالعه Svolos و همکاران (۱۷)، با استفاده از این مدل‌ها، ارتباط MLD با خطر التهاب ریوی بررسی شده است. تاکنون مطالعه‌ای با هدف ارایه مدلی هم زمان بر پایه داده‌های 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 سال‌های 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 تحلیل‌های آماری دیگر انجام شده است (۱۹،۱۸،۹). 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

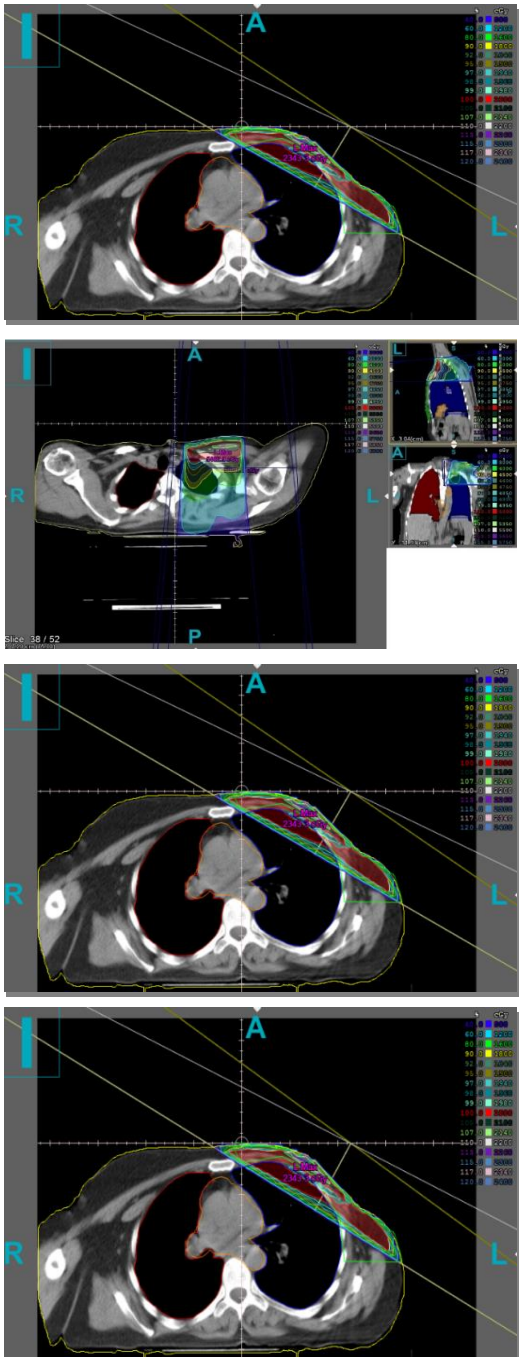
مدل‌های NTCP اولیه مانند مدل Lyman-Kutcher-Burman (۱۶)، براساس اطلاعات استخراج شده از هیستوگرام‌های دوز- حجم و توزیع دوز در حجم هدف و ارگان‌های سالم در معرض خطر، احتمال بروز عارضه بررسی شده‌اند. هم‌چنین Svolos و همکاران(۱۷)، با استفاده از این مدل‌ها، ارتباط MLD با خطر التهاب ریوی را بررسی کرده‌اند. به عبارت دیگر هدف از این مطالعه بررسی پارامترهای مؤثر پیش‌بینی‌کننده احتمال ایجاد عارضه بعد از پرتودرمانی سرطان پستان و ارایه 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 روش ها

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 ایزوسنتر 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 برست بورد با بالا بردن بازوی سمت پستان درگیر، قرار گرفتند.

طراحی درمان برای پرتودرمانی همه بیماران با استفاده از سیستم طراحی درمان کامپیوتری سه بعدی، CorePLAN (version 3.5.0.5) براساس اطلاعات سی‌تی‌اسکن 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

سی‌تی‌اسکن با استفاده از دستگاه سی‌تی‌اسکن تک اسلایس (Sensation; Siemens, Germany) به صورت مقاطع عرضی با اسلایس‌هایی با ضخامت ۸ میلی‌متر تهیه شدند. سپس تصاویر سی‌تی‌اسکن 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 نرم‌افزار طراحی درمان Core Plan با اندازه وکسل ۸×۰/۹×۰/۹ میلی‌متر مکعب انجام گرفت. دوز جذبی ریه سمت پستان درگیر از ناحیه‌بندی 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 درگیر 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 بوست با انرژی ۶MV یا ۱۵MV پرتو فوتونی یا ۱۵MeV پرتو الکترونی به بستر تومور دریافت کردند. بیماران تحت درمان با میدان‌های 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 میدان‌های تابشی تانژانت و سوپراکلاو قرار گرفتند. در طراحی درمان۱۲ 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% ≥47.88 Gy)(۳). پرتوهای میدان تانژانت به گونه‌ای انتخاب شدند تا حداقل میزان تابش‌دهی به ریه انجام شود و درعین حال پوشش مناسب PTV صورت گیرد. به طور کلی طراحی درمان با هدف پوشش مناسب حجم PTV و بیش‌ترین حفاظت بافت‌های سالم اطراف (به ویژه ریه‌ها) صورت پذیرفت. برای تمام بیماران هر دو ریه در هیستوگرام های دوز- حجم به عنوان ارگان‌های حساس درنظر 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)؛ T stage: 1*=T1، 2*=T2، 3*=T3؛ N stage: 1#=N0، ۲#=N1، ۳#=N2، ۴#=N3؛ انرژی: ۱&=MV6، ۲&=MV6+15؛ محل تومور: ۱€=چپ، ۲€=راست؛ PTV= حجم هدف در طراحی درمان، نوع جراحی: ۱£= ماستکتومی، ۲£=MRM (ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته)؛ CLD (فاصله از لبه خلفی میدان تانژانت تا دیواره قفسه سینه).

جدول شماره ۱ : شاخص‌های بالینی و دزیمتریکی

شاخص		محدوده	انحراف معیار± میانگین
سن (سال)		۳۲-۷۱	۴۹ ± ۹/۹
نوع جراحی	تعداد (درصد)	۲،۱£	(۵۲)۲۷، (۴۸)۲۴
محل تومور	تعداد (درصد)	۲،۱€	(۴۹)۲۵، ۲۶ (۵۱)
حجم ریه تابش دیده (سانتیمترمکعب)		۲۰۷۴/۷-۸۵۲/۲	۱۲۶۹ ± ۲۳۷/۴
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 (سانتیمترمکعب)		۳۵۴/۷-۲۱۲۷/۶	۱۰۶۳/۹ ±۶۶۴/۶۲
مرحله N		۱،۲،۳،۴#	۷،۱۹،۲۲،۳
مرحله T		۱،۲،۳°	۸،۲۸،۱۵
انرژی (MV)		۱،۲&	۲۰نفر، ۳۲ نفر
غدد زنجیره داخلی		۲۰۰۰cGy	۱۴ نفر
دوز میانگین PTV (cGy)		۹۹/۸-۵۷۹۵/۷	۲۹۱۳/۳۳ ±۱۵۳۵
کم ترین دوز PTV (cGy)		۳/۲-۱۵۰۵/۷	۲۳۳/۸۲ ± ۲۲۷/۷۶
دز میانگین ریه(cGy)		۲۹/۸-۲۷۴۴	۸۲۱/۸۸ ± ۵۵۱/۶
فاصله مرکزی ریه (سانتیمتر)		۰-۴/۴۶	۲/۴۷ ± ۰/۷۹
طول میدان تانژانت (سانتیمتر)		۶-۲۱/۵	۱۷/۵۲ ± ۴/۱۲
عرض میدان تانژانت (سانتیمتر)		۵/۵-۲۰/۷	۱۶/۰۱ ± ۳/۷

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

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

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

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.

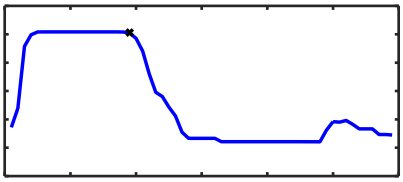
$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{t} e^{-\frac{t^2}{2}} dt \qquad (1)$$

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

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 پیاده‌سازی شدند. پارامتر m، شیب به دست آمده از منحنی دز- پاسخ در نقطه D50 می‌باشد. همچنین پارامتر n اثر حجم را نشان می‌دهد. 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 پارامتردر 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 ریه براساس هیستوگرام دز-حجم (DVH) محاسبه شد. هم‌چنین از روش اسپیرمن برای محاسبه همبستگی استفاده گردید.

یافته ها

ابتدا پارامتر IVx و همبستگی آن با احتمال آسیب به بافت ریه محاسبه شد. درتصویر 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 ۸۱/۵۸ درصد می‌باشد.

به طور کلی پارامتر IV19 به عنوان بهترین پیش‌بینی‌کننده در بین پارامترهای IVx و با همبستگی بیش‌تر از ۸۱ 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 میزان۳۲ 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 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.

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

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

اعتبارسنجی مدل با استفاده از فاکتورهای F_Statistic، R^2_Statistic انجام شد(۲۲). در جدول 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 و IV19 با احتمال آسیب به بافت ریه با توجه به داده های دز–حجم

اطلاعات دز حجم	داده های دز حجم –و 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 پیش بینی کننده	ضریب β	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
مقدار ثابت	۰/۴۱	۰/۲۵ـ۰/۵۶
دوز میانگین ریه	۵/۷۸گری	۰/۹۷ـ۱۰/۶
IV19	۰/۲۲– گری	–۲/۱ـ۱/۷

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

میانگین مربع خطا ها	مقدار p	فاکتور F	ضریب R^2
۰/۱	$۲/۲۶\times۱۰^{-۶}$	۱۶/۹۲	۰/۵۷

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

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

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 می یابد. 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 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. به‌عبارت 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 پیش‌بینی‌کننده مؤثر جهت ارائه مدلی مناسب انتخاب شدند. پارامتر CLD با MLD به میزان ۳۲ درصد ارتباط دارد. پارامترm 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

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

در مطالعات گذشته نقش فاکتورهای دزیمتری پیشگویی‌کننده 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 سروگردن 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 کلینکی 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 پیش‌بینی‌کننده 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 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 تابش‌دهی 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=۰/۹۵). اگرچه آسیب یا عدم آسیب به فاکتورهای زیادی بستگی دارد اما اگر میدان تابش تا فضای استرنوم کشیده می شود، 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 پیش‌بینی‌کنندگی 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-02]