

اثرات راهبردهای درمانی و اطلاعات دموگرافیکی روی احتمال عوارض بافت‌های طبیعی در رادیوتراپی سر و گردن از طریق مدل Lyman

دکتر نصراله جباری^۱، سیدرضا موسوی^۲، دکتر امید اثنا عشری^۳، مهدی اقدسی^۴، دکتر حمیدرضا خلخالی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه، ارزیابی اثرات راهبردهای درمانی و اطلاعات دموگرافیکی بیماران روی احتمال بروز عوارض در بافت‌های طبیعی در رادیوتراپی سر و گردن با استفاده از مدل Lyman بود.

روش‌ها: این مطالعه، بر روی ۷۸ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن که در طی سه سال گذشته دوره‌ی درمان آن‌ها به پایان رسیده بود، انجام گردید. در این تحقیق، از اطلاعات موجود بیماران در سیستم طراحی درمان CorePlan استفاده شد. در نهایت، احتمال آسیب وارده به بافت‌های طبیعی (بافت‌های در معرض خطر) از روی مقدار دوز رسیده به حجم‌های مورد نظر و همچنین، اندازه‌ی حجم تحت تابش آن‌ها با استفاده از مدل آماری (مدل Lyman) به کار رفته در NTCP (Normal tissue complication probability) سیستم طراحی درمانی CorePlan تعیین شد. از نرم‌افزار SPSS برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. در این مطالعه، از آمارهای توصیفی مانند میانگین و نسبت‌ها برای توصیف داده‌ها و همچنین از آزمون‌های Mann-Whitney، Kruskal-Wallis، و ضریب همبستگی Spearman استفاده گردید.

یافته‌ها: احتمال عوارض بافت‌های طبیعی به شدت تحت تأثیر موقعیت این بافت‌ها نسبت به تابش قرار دارد؛ به طوری که بین موقعیت تومور و احتمال عارضه‌ی تمامی بافت‌های طبیعی مجاور ارتباط معنی‌دار مشاهده گردید ($P < 0/050$). افزایش دوز با احتمال عارضه‌ی تیروئید ارتباط معنی‌داری نشان داد ($P = 0/004$)، اما بین گروه سنی بیماران، جنسیت بیماران، Stage تومور و نوع درمان یا احتمال عوارض بافت‌های طبیعی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/050$).

نتیجه‌گیری: بر اساس داده‌های این مطالعه، بین موقعیت تومور و احتمال عوارض بافت‌های طبیعی مجاور، ارتباط معنی‌داری مشاهده گردید که این امر، بیانگر تأثیر طراحی درمان بهینه و استفاده از تجهیزات مناسب رادیوتراپی در بهبود عوارض بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن پس از تکمیل روند درمان می‌باشد. همچنین، هنگام استفاده از دوز تابشی بالا برای پرتودرمانی بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن، بایستی تدابیری جهت حفظ تیروئید به خصوص مواقعی که تومور در گردن بیمار قرار دارد، در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: رادیوتراپی، سرطان سر و گردن، احتمال عارضه‌ی بافت‌های طبیعی، هیستوگرام دوز حجمی

ارجاع: جباری نصراله، موسوی سیدرضا، اثنا عشری امید، اقدسی مهدی، خلخالی حمیدرضا. اثرات راهبردهای درمانی و اطلاعات دموگرافیکی روی احتمال عوارض بافت‌های طبیعی در رادیوتراپی سر و گردن از طریق مدل Lyman. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۹): ؟؟

۱- دانشیار، گروه فیزیک و تصویر برداری پزشکی، مرکز تحقیقات سالیان تومور، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک و تصویر برداری پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳- متخصص رادیوتراپی، مرکز پژوهشی - درمانی امید، ارومیه، ایران

۴- کارشناس ارشد، مرکز پژوهشی - درمانی امید، ارومیه، ایران

۵- دانشیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

مقدمه

سرطان‌های سر و گردن، ۵-۲ درصد سرطان‌های بدن را در بر می‌گیرند که این مقادیر، در برخی کشورها بالاتر است. برای نمونه، در کشور هند، در حدود ۵۰ درصد سرطان‌های بدن را سرطان‌های دارای منشأ دهانی و گلو تشکیل می‌دهند. این تومورها، به طور کلی، در مردان نسبت به زنان شایع‌تر هستند، اما این نسبت در برخی بخش‌های دهان معکوس می‌شود. سن ابتلا، به طور معمول، بالای ۴۰ سال گزارش شده است. سرطان سر و گردن حدود ۶ درصد تومورهای توپر را شامل می‌شود. حدود ۶۵۰۰۰۰ سرطان سر و گردن جدید هر ساله شناخته می‌شود و سالانه، ۳۵۰۰۰۰ مورد مرگ در سراسر جهان گزارش می‌گردد. سرطان سر و گردن ششمین نوع رایج سرطان در جهان می‌باشد (۱).

اسکوآموس سل کارسینومای سر و گردن (SCC یا Squamous cell carcinoma) یک مشکل بزرگ جهانی برای سلامت است و ۶ درصد کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد. با وجود پیشرفت در درمان این سرطان‌ها، در چهار دهه‌ی گذشته، بهبودی اندکی در بقای ۵ ساله دیده شده است؛ به طوری که در بیشتر کشورها، میزان بروز بیماری و مرگ و میر ناشی از SCC سر و گردن در چهار دهه‌ی گذشته ثابت بوده و یا افزایش یافته است. همچنین، شیوع SCC سر و گردن به ویژه SCC زبان در کل جهان افزایش یافته است (۲).

اندازه‌ی میدان تابش در پرتودرمانی به طور معمول، بر اساس تجربه و اطلاعات بالینی انتخاب می‌شود. در واقع، پزشک انکولوژیست با اتکا به اطلاعات بالینی به دست آمده، ناحیه‌ی دوز دریافتی

بیمار را انتخاب می‌کند. این امر، سبب می‌شود تا تمام نواحی آناتومیک و فیزیولوژیک به طور صحیح در معرض دوز تابشی قرار نگیرند (۳).

در پرتودرمانی، نتایج درمان با دو پارامتر احتمال کنترل تومور (TCP یا Tumor control probability) و احتمال عوارض بافت‌های طبیعی (NTCP یا Normal tissue complication probability) مشخص می‌شود. TCP، بیانگر مقدار دوز رسیده به حجمی از تومور می‌باشد که می‌تواند باعث کنترل تومور شود و NTCP، بیانگر مقدار دوز رسیده به حجمی از بافت طبیعی نسبت به کل حجم درمان می‌باشد که احتمال عوارض بافت طبیعی را می‌تواند در بر داشته باشد (۴).

امروزه، تجهیزات و پیشرفت‌های تکنولوژی سبب شده است تا پزشک رادیوتراپیست، نقشه‌ی درمان را توسط سیستم‌های طراحی درمان کامپیوتری مشخص نماید و دوز بهینه را بر اساس هدف از بین بردن تومور و حفظ بافت‌های طبیعی انتخاب کند (۵). یکی از جدیدترین این اجزاء، هیستوگرام دوز حجمی (DVH یا Dose volume histogram) می‌باشد. به کمک تصاویر CT (Computed tomography) می‌توان توزیع دوز در یک حجم را بر روی نمودار DVH نشان داد. در ارزیابی طراحی درمان توسط DVH، نمودارها می‌توانند به دو صورت تجمعی یا تفاضلی مورد ارزیابی قرار گیرند. به کمک نمودار دوز حجمی، می‌توان داده‌های به دست آمده در روش‌های مختلف طراحی درمان را ارزیابی کرد (۶).

دو نوع مدل مهم را برای NTCP می‌توان در نظر گرفت. مدل‌های بر مبنای دوز-حجمی (DVH) که تنها با یک پارامتر مشخص می‌شوند (به عنوان مثال، حجم تحت تابش با دوز معین) و مدل‌های EUD

$$x = \frac{(D - D_{50})}{m \cdot D_{50}} \quad (4)$$

D_{50} در معادله‌ی (۴) دوزی است که سبب ۵۰ درصد احتمال عارضه برای حجمی می‌شود که تحت تابش غیر یکنواخت قرار می‌گیرد. m پارامتری است که شیب منحنی پاسخ دوز برای اندام را مشخص می‌کند.

در سال‌های اخیر، مدل‌هایی برای ارزیابی اثرات بیولوژیکی طراحی درمان در نظر گرفته شده است. در این زمینه، تلاش‌هایی جهت رسیدن به فرمول جدید و ساده‌ی ارزیابی گسترده‌ی مدل‌های NTCP صورت گرفته است. جهت تعیین NTCP از روی تابش جزیی، مدل احتمال انحراف از میانگین Lyman و برای موارد عمومی تابش ناهمگن اعضا، مدل LKB (Lyman-Kutcher-Burman) معرفی شده است (۱۱).

در رادیوتراپی، همواره بایستی نسبت سود به ضرر مورد بررسی قرار گیرد. در برخی موارد، می‌توان سود حاصل را به ضررش ترجیح داد؛ در حالی که در مواردی، پذیرش ضرر حاصل عاقلانه نیست. به عنوان مثال، هنگام رادیوتراپی موضعی سرطان پستان، بافت‌های طبیعی پستان و قلب نیز مورد تابش قرار می‌گیرند (۱۲). بنابراین، بررسی احتمال عوارض بافت‌های طبیعی در رادیوتراپی با توجه به شرایط درمان و خصوصیات شخصی هر بیمار، می‌تواند گروه درمان را در به دست آوردن طرح درمان مناسب برای هر بیمار، کمک کند.

طی مطالعه‌ی حاضر، بر اساس نوع تومور سر و گردن، شدت بیماری، مقدار دوز تابشی کل و مقدار دوز در هر جلسه‌ی درمان، احتمال عوارض بافت‌های طبیعی سر و گردن از طریق مدل Lyman سیستم طراحی درمان CorePlan به دست آمد.

(Equivalent uniform dose) که تحت عنوان دوز معادل یکنواخت، طبق معادله‌ی (۱) تعریف می‌شوند.

$$EUD = f^{-1}(\sum_i v_i f(D_i)) \quad (1)$$

D_i و V_i دوز و حجم محاسبه شده‌ی DVH و تابع f وابسته به مدل است (۷).

DVH و EUD دو روش مناسب جهت تعیین داده‌های دوز جذبی ناشی از پراکندگی سه بعدی می‌باشند (۸).

NTCP را می‌توان بر اساس مدل‌های رادیوبیولوژیکی و داده‌های ثبت شده‌ی دوزیمتری و دوز تجویز شده، پیش‌بینی کرد. اثر بیولوژیکی، بر اساس آمار و ریاضیات همچون مدل‌های رادیوبیولوژیکی از جمله مدل خطی-درجه‌ی دو (LQ یا Linear quadratic) ارزیابی می‌شوند. فرمول اصلی Linear quadratic به شرح زیر می‌باشد:

$$S = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)] \quad (2)$$

α و β پارامترهای ثابت بافت S نسبت بقای سلول و D کل دوز آزاد شده می‌باشد (۹).

مدل LQ رایج‌ترین مدل جهت بررسی اثرات ترمیم میان جلسات درمان است. مدل LQ بر مبنای منحنی‌های بقای سلول‌های کلونی‌زا و پارامترهای نسبت حساسیت پرتویی α/β پایه‌گذاری شده است و تعیین کننده‌ی اثرات آسیب‌های غیر قابل ترمیم و اثرات قابل ترمیم بعد از تابش‌دهی تومور است (۱۰).

محاسبه‌ی NTCP، می‌تواند با استفاده از مدل Lyman که بر شکل سیگموئیدی پاسخ حجم تحت تابش با دوز D متکی است، به دست آید. در مدل Lyman، NTCP مطابق با رابطه‌ی (۳) به دست می‌آید.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx = \frac{1}{2} \left[1 + \operatorname{erf}\left(\frac{x}{\sqrt{2}}\right) \right] \quad (3)$$

روش‌ها

در این تحقیق، تمام بیماران مبتلا به انواع سرطان‌های سر و گردن مراجعه کننده به مرکز پژوهشی- درمانی امید ارومیه در طول سال‌های ۹۳-۱۳۹۰ که طرح درمانی رادیوتراپی آن‌ها روی سیستم طراحی درمان CorePlan مورد استفاده در این مرکز وجود داشت، وارد مطالعه شدند. از ۷۸ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن که در طی سه سال گذشته دوره‌ی درمانشان به پایان رسیده بود، استفاده گردید. بیماران مورد مطالعه، در رده‌های سنی ۸۵-۱۸ سال قرار داشتند.

در این تحقیق، از اطلاعات موجود در سیستم طراحی درمان CorePlan که برای هر بیمار مورد مطالعه موجود بود، استفاده شد. همچنین، چک لیستی طراحی شد که در آن اطلاعات دموگرافیک و درمانی بیماران (شامل جنس بیماران، ناحیه‌ی درمان، Stage سرطان، تکنیک درمان، دوز تجویزی و نوع درمان) منظور شد. در این مطالعه، بیماران بر اساس شاخص‌های پیش‌گفته تقسیم‌بندی شدند. به طور کلی، برای تمامی بیماران مورد مطالعه، داده‌های تحقیق از روی طرح‌های درمانی رادیوتراپی موجود در سیستم طراحی درمان CorePlan و پرونده‌ی درمانی آن‌ها استخراج گردید. در این مطالعه، دوز پرتووی مورد استفاده برای بیماران ۷۰۰۰-۳۰۰۰ سانتی‌گری بود.

در نهایت، احتمال آسیب به بافت‌های طبیعی در محدوده‌ی تابش، از روی مقدار دوز رسیده به حجم‌های مورد نظر و همچنین، اندازه‌ی حجم تحت تابش آن‌ها با استفاده از مدل آماری به کار رفته در NTCP سیستم طراحی درمانی CorePlan (مدل

Lyman) تعیین شد. بدین منظور، ارتباط هر یک از پارامترهای ذکر شده، با احتمال عوارض بافت‌های طبیعی مشخص گردید.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. از آمارهای توصیفی مانند میانگین و نسبت‌ها برای توصیف داده‌ها و همچنین آزمون‌های Kruskal-Wallis, Mann-Whitney و ضریب همبستگی Spearman استفاده گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۷۸ بیمار شرکت داشتند که از این تعداد، ۶۱/۵ درصد را زنان و ۳۸/۵ درصد را مردان تشکیل دادند. تومورهای این بیماران، به چهار Stage شامل T_1 ، T_2 ، T_3 و T_4 طبقه‌بندی شده است که Stage تومور ۱۷ نفر آنان T_1 ، ۲۷ نفر آنان T_2 ، ۲۴ نفر آنان T_3 و ۱۰ نفر آنان T_4 می‌باشد. درصد Stage هر تومور در جدول ۱ آمده است. کم‌سن‌ترین این بیماران ۱۸ سال و مسن‌ترین آنان ۸۵ سال سن داشتند. در این تحقیق، کل بیماران مورد مطالعه بر حسب سن به دو دسته‌ی بیماران زیر ۴۰ سال و بالای ۴۰ سال تقسیم شدند. در جدول ۱، مشخصات دموگرافیکی و درمانی بیماران مورد مطالعه آمده است.

تومورها در بیماران مورد مطالعه از لحاظ موقعیت به پنج ناحیه‌ی گردن، حنجره، سر، نازوفارینکس و سوپراگلوتیک طبقه‌بندی شدند. ۴۷/۴ درصد تومورها در موقعیت گردن، ۱۶/۷ درصد در موقعیت حنجره، ۱۱/۵ درصد در موقعیت سر، ۱۲/۸ درصد در موقعیت نازوفارینکس و ۱۱/۵ درصد تومورها در موقعیت سوپراگلوتیک قرار داشتند.

مشاهده گردید؛ در حالی که برای احتمال عارضه‌ی تیروئید، پاروتید راست و چپ و نیز لنز راست و چپ، $P < 0/001$ ؛ برای احتمال عارضه‌ی ساب مندیبل راست، $P = 0/001$ و برای احتمال عارضه‌ی ساب مندیبل چپ، $P = 0/004$ بود (جدول ۲).

مطابق با جدول ۲، ارتباط تابش‌گیری تیروئید با احتمال عارضه‌ی آن معنی‌دار بود. تابش‌گیری غده‌ی پاروتید راست با احتمال عارضه‌ی پاروتید راست و چپ و همچنین لنز چپ و تابش‌گیری غده‌ی پاروتید چپ با احتمال عارضه‌ی تیروئید و غده‌ی پاروتید چپ نیز ارتباط معنی‌دار داشت. رابطه‌ی تابش‌گیری غده‌ی ساب مندیبل راست تنها با احتمال عارضه‌ی آن و تابش‌گیری غده‌ی ساب مندیبل چپ نیز تنها با احتمال عارضه‌ی آن، معنی‌دار بود. ارتباط تابش‌گیری لنز راست با احتمال عارضه‌ی لنز راست و چپ و همچنین، تابش‌گیری لنز چپ با احتمال عارضه‌ی لنز راست و چپ معنی‌دار بود.

در مطالعه‌ی حاضر، بین موقعیت تومور و احتمال عارضه‌ی تمامی بافت‌های طبیعی مجاور، ارتباط معنی‌دار با $P < 0/050$ مشاهده گردید. در حالی که هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین Stage تومور و نوع درمان با احتمال عارضه‌ی بافت‌های طبیعی دیده نشد. مطابق با جدول ۳، افزایش دوز با احتمال عارضه‌ی تیروئید، ارتباط معنی‌داری داشت. در جدول ۳، ارتباط بین سن، جنس، نوع درمان بیماران و Stage تومور با احتمال عارضه‌ی هر یک از بافت‌های طبیعی آمده است.

در جدول ۴، بر اساس آزمون همبستگی Spearman، احتمال عارضه‌ی هر یک از بافت‌های طبیعی آمده است. بر اساس این جدول، بیشترین

درمان بیماران به سه دسته‌ی رادیوتراپی، رادیوتراپی و شیمی درمانی، رادیوتراپی و جراحی طبقه‌بندی شد. از این تعداد ۵۶/۴ درصد درمان‌ها به طریق رادیوتراپی، ۳۰/۸ درصد درمان‌ها به طریق رادیوتراپی و شیمی درمانی، ۱۲/۸ درصد درمان‌ها به طریق رادیوتراپی و شیمی درمانی انجام شد.

جدول ۱. مشخصات دموگرافیکی و درمانی بیماران مورد مطالعه

جنسیت	تعداد بیماران = ۷۸	تعداد (درصد)
زن	۳۰	(۳۸/۵)
مرد	۴۸	(۶۱/۵)
ناحیه‌ی تومور	گردن	۳۷ (۴۷/۴)
	حنجره	۱۳ (۱۶/۷)
	سر	۹ (۱۱/۵)
	نازوفارینکس	۱۰ (۱۲/۸)
	سوپراگلوتیک	۹ (۱۱/۵)
Stage تومور	T _۱	۱۷ (۲۱/۸)
	T _۲	۲۷ (۳۴/۶)
	T _۳	۲۴ (۳۰/۸)
	T _۴	۱۰ (۱۲/۸)
نوع درمان	رادیوتراپی	۴۴ (۵۶/۴)
	رادیوتراپی و شیمی درمانی	۲۴ (۳۰/۸)
	رادیوتراپی و جراحی	۱۰ (۱۲/۸)

کل دوز تابشی به این بیماران، از ۷۰۰۰-۳۰۰۰ سانتی‌گری تشکیل شده بود. به منظور طبقه‌بندی مناسب، دوزهای تجویزی به دو گروه دوزهای ۴۵۰۰-۳۰۰۰ سانتی‌گری و دوزهای ۷۰۰۰-۴۵۰۰ سانتی‌گری تقسیم شدند.

بین سن بیماران، جنسیت آنان و احتمال عوارض بافت‌های طبیعی، ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. بین تابش‌گیری تیروئید و احتمال عوارض بافت‌های طبیعی (تیروئید، پاروتید راست و چپ، ساب مندیبل راست و چپ، لنز راست و چپ) ارتباط معنی‌داری

نشد. همچنین، بین جنسیت بیماران و احتمال عوارض بافت‌های طبیعی نیز ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. بین این نتایج و نتایج حاصل از مطالعه‌ی Sherman و همکاران تطابق وجود داشت (۱۳).

در مطالعه‌ی حاضر، بین موقعیت تومور و احتمال عارضه‌ی تمامی بافت‌های طبیعی مجاور، ارتباط معنی‌دار مشاهده شد ($P < 0/050$) که با نتایج Borggreven و همکاران مطابقت داشت (۱۴). در حالی که، هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین Stage تومور و نوع درمان با احتمال عارضه‌ی بافت‌های طبیعی دیده نشد ($P > 0/050$)؛ که با نتایج حاصل از مطالعات صورت گرفته همخوانی دارد (۱۵).

مقدار همبستگی Spearman متعلق به بافت‌های طبیعی مجاور هم بود. گستره‌ی ضریب همبستگی بافت‌های طبیعی از بیشترین مقدار ($r_s = 0/870$) برای همبستگی احتمال عارضه‌ی لنز راست و لنز چپ و همبستگی احتمال عارضه‌ی غده‌ی پاروتید راست و چپ تا کمترین مقدار ($r_s = -0/520$) برای همبستگی احتمال عارضه‌ی غده‌ی پاروتید راست و تیروئید بود.

بحث

در این مطالعه، بین گروه سنی بیماران و احتمال عوارض بافت‌های طبیعی، ارتباط معنی‌داری مشاهده

جدول ۲. ارتباط تابش‌گیری بافت‌های طبیعی با احتمال عارضه‌ی هر یک از بافت‌های طبیعی

مقدار P							ارگان‌های در معرض تابش
لنز چپ	لنز راست	غده‌ی ساب مندیبل چپ	غده‌ی ساب مندیبل راست	غده‌ی پاروتید چپ	غده‌ی پاروتید راست	تیروئید	
0/820	0/340	0/510	0/210	0/410	0/310	< 0/001	تیروئید
0/022	0/245	0/210	0/008	0/140	< 0/001	0/130	غده‌ی پاروتید راست
0/063	0/148	0/103	0/450	< 0/001	0/080	0/010	غده‌ی پاروتید چپ
0/304	0/361	0/120	< 0/001	0/053	0/075	0/880	غده‌ی ساب مندیبل راست
0/369	0/433	< 0/001	0/230	0/024	0/520	0/530	غده‌ی ساب مندیبل چپ
< 0/001	< 0/001	0/563	0/472	0/151	0/197	0/780	لنز راست
< 0/001	< 0/001	0/511	0/422	0/052	0/071	0/810	لنز چپ

جدول ۳. ارتباط اطلاعات دموگرافیکی و درمانی بیماران با احتمال عوارض بافت‌های طبیعی

مقدار P مربوط به NTCP در نواحی مختلف							مشخصات دموگرافیکی و درمانی بیماران
لنز چپ	لنز راست	غده‌ی ساب مندیبل چپ	غده‌ی ساب مندیبل راست	پاروتید چپ	پاروتید راست	تیروئید	
0/873	0/469	0/545	0/267	0/194	0/269	0/004	مقدار دوز دریافتی
0/126	0/140	0/720	0/139	0/839	0/770	0/139	سن بیماران
0/467	0/771	0/413	0/810	0/290	0/171	0/552	جنس بیماران
0/777	0/189	0/905	0/466	0/518	0/312	0/610	نوع درمان بیماران
0/539	0/292	0/942	0/549	0/108	0/122	0/951	Stage تومور

NTCP: Normal tissue complication probability

جدول ۴. ضریب همبستگی Spearman احتمال عوارض بافت‌های طبیعی در رادیوتراپی سر و گردن

لنز چپ	لنز راست	غده‌ی ساب		پاروتید		NTCP نواحی مختلف	
		مندیبل چپ	مندیبل راست	چپ	راست	تیروئید	NTCP نواحی مختلف
						۱/۰۰	تیروئید
						۱/۰۰	پاروتید راست
			۱/۰۰	۱/۰۰	۰/۸۷	-۰/۵۲	پاروتید چپ
			۰/۷۹۵	۰/۳۴	۰/۳۲	-۰/۳۳	غده‌ی ساب مندیبل راست
		۱/۰۰	۰/۷۹۵	۰/۲۹	۰/۲۶	-۰/۳۰	غده‌ی ساب مندیبل چپ
	۱/۰۰	-۰/۰۸	-۰/۰۹	۰/۱۶	۰/۰۷	-۰/۴۳	لنز راست
۱/۰۰	۰/۸۷	-۰/۰۹	-۰/۱۰	۰/۲۲	۰/۲۲	-۰/۴۶	لنز چپ

NTCP: Normal tissue control probability

تطابق بیشتر دوز با تومور و حفظ بافت‌های طبیعی گردیده است (۱۹).

یکی از مهم‌ترین جنبه‌های رادیوتراپی با پروتون که هنوز اثرات بالینی آن مورد ارزیابی قرار نگرفته است، امتیاز بیولوژیکی استفاده از پراکندگی ناهمگن دوز فضایی و زمانی می‌باشد. بر اساس مطالعات رادیوبیولوژیکی، پراکندگی یکنواخت دوز زمانی، اغلب مانعی در رسیدن به هدف بیشینه TCP و کمینه NTCP می‌باشد (۲۰).

پروتودرمانی با استفاده از 4π می‌تواند سبب حفظ اعضای بحرانی و تصحیح کنترل تومور گردد (۱۸). HT (Helical tomotherapy) نیز دوز را به حجم هدف متمرکز می‌کند و سبب حفظ اعضای بحرانی می‌شود (۱۷).

رادیوتراپی مدرن، جهت رسیدن به بهترین نتایج درمان نیازمند تجهیزات و راهبردهای مناسب درمان می‌باشد. با استفاده از اطلاعات رادیوبیولوژیکی، می‌توان در آینده‌ای نزدیک، به مدل‌های مناسب رادیوتراپی دست یافت (۲۱). بهینه‌سازی مدالیته‌های رادیوتراپی، می‌تواند زمینه‌ی رسیدن به پروتکل‌های رادیوتراپی مختص هر بیمار را فراهم سازد (۲۲).

بر اساس این مطالعه، احتمال عارضه‌ی بافت‌های طبیعی به شدت تحت تأثیر تابش‌گیری بافت‌های طبیعی قرار دارد. این نتیجه، با یافته‌ی مطالعه‌ی McGinn و همکاران مبنی بر وجود ارتباط معنی‌دار بین پرتوی تابشی و خطر تابش بافت‌های طبیعی مجاور در دوزهای بالای ۳۳-۶۶ گری، مطابقت داشت (۱۵). طی مطالعه‌ی، Kukolowicz نیز بیان کرد که احتمال عارضه‌ی بافت‌های طبیعی تحت مقدار دوز دریافتی بود. همانند نتایج تحقیق حاضر، بر اساس مطالعه‌ی وی نیز طراحی درمان مناسب بر روی احتمال عارضه‌ی بافت‌های طبیعی تأثیر بسیاری داشت (۱۶).

در حال حاضر، مطالعات بسیاری در جهت کاهش احتمال عارضه‌ی بافت‌های طبیعی در حال انجام می‌باشد که این امر، بیانگر اهمیت موضوع و فراهم آوردن تکنیک‌ها و روش‌های جدید جهت کاهش احتمال عارضه‌ی بافت‌های طبیعی بیماران پس از گذراندن دوره‌ی درمان می‌باشد (۱۷-۱۸).

پیشرفت تکنیک‌های پرتوتابی مانند ۳D-CRT (۳D-conformal radiotherapy) و IMRT (Intensity-modulated radiation therapy) منجر به

تشریح و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه جهت تأمین هزینه‌ی اجرای طرح و همچنین

از مدیریت و تمامی پزشکان و کارکنان مرکز پژوهشی درمانی امید ارومیه که در انجام این پروژه همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Howren MB, Christensen AJ, Karnell LH, Funk GF. Psychological factors associated with head and neck cancer treatment and survivorship: evidence and opportunities for behavioral medicine. *J Consult Clin Psychol* 2013; 81(2): 299-317.
2. Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1125-31.
3. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S10-S19.
4. Keinj R, Bastogne T, Vallois P. Multinomial model-based formulations of TCP and NTCP for radiotherapy treatment planning. *J Theor Biol* 2011; 279(1): 55-62.
5. Holloway L, Hoban P, Metcalfe P. Radiobiological indices that consider volume: a review. *Australas Phys Eng Sci Med* 2002; 25(2): 47-57.
6. Rawlings KM. Key performance indicators for goal attainment in dairy farming: essential elements for monitoring farm business performance [MSc Thesis]. Palmerston North, New Zealand: Massey University; 1999.
7. Hussein M, Aldridge S, Guerrero UT, Nisbet A. The effect of 6 and 15 MV on intensity-modulated radiation therapy prostate cancer treatment: plan evaluation, tumour control probability and normal tissue complication probability analysis, and the theoretical risk of secondary induced malignancies. *Br J Radiol* 2012; 85(1012): 423-32.
8. Cheng L, Hobbs RF, Segars PW, Sgouros G, Frey EC. Improved dose-volume histogram estimates for radiopharmaceutical therapy by optimizing quantitative SPECT reconstruction parameters. *Phys Med Biol* 2013; 58(11): 3631-47.
9. Jones L, Hoban P, Metcalfe P. The use of the linear quadratic model in radiotherapy: a review. *Australas Phys Eng Sci Med* 2001; 24(3): 132-46.
10. Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 99-112.
11. Trott KR, Doerr W, Facoetti A, Hopewell J, Langendijk J, van Luijk P, et al. Biological mechanisms of normal tissue damage: importance for the design of NTCP models. *Radiother Oncol* 2012; 105(1): 79-85.
12. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 618-29.
13. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, Vural E, Owens B, Hanna E. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(4): 459-67.
14. Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers ML, de Bree R, Aaronson NK, et al. Quality of life and functional status in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: pretreatment values of a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(6): 651-7.
15. McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, Walker S, Wang S, Lawrence TS. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2246-52.
16. Kukolowicz P. Clinical aspects of normal tissue complication probability. *Rep Pract Oncol Radiother* 2004; 9(6): 261-7.
17. Vernat SS, Ali D, Messina C, Pommier P, Dussart S, Puyraveau M, et al. Intensity modulated arc therapy in bilaterally irradiated head and neck cancer: a comparative and prospective multicenter planning study. *Cancer Invest* 2014; 32(5): 159-67.
18. Sheng K, Dong P, Gautam A, Cheng CW, Ruan D, Low D, et al. Evolution of ipsilateral head and neck radiotherapy. *Current Cancer Therapy Reviews* 2014; 10(4): 343-52.

19. van de Water TA, Bijl HP, Schilstra C, Pijls-Johannesma M, Langendijk JA. The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature. *Oncologist* 2011; 16(3): 366-77.
20. Zeng C, Giantsoudi D, Grassberger C, Goldberg S, Niemierko A, Paganetti H, et al. Maximizing the biological effect of proton dose delivered with scanned beams via inhomogeneous daily dose distributions. *Med Phys* 2013; 40(5): 051708.
21. El N, I, Pater P, Seuntjens J. Monte Carlo role in radiobiological modelling of radiotherapy outcomes. *Phys Med Biol* 2012; 57(11): R75-R97.
22. Wang W, Lang J. Strategies to optimize radiotherapy based on biological responses of tumor and normal tissue. *Exp Ther Med* 2012; 4(2): 175-80.

Effects of Treatment Strategies and Demographic Characteristics on Normal Tissue Complication Probability in Head and Neck Radiotherapy Using the Lyman Model

Nasrollah Jabbari PhD¹, Seyed Reza Mousavi², Omid Esnaashari MD³, Mehdi Aghdasi MSc⁴, Hamid Reza Khalkhali PhD⁵

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to evaluate the effects of treatment strategies and patients' demographics characteristics on normal tissue complication probability in head and neck radiotherapy using the Lyman model.

Methods: 78 patients with head and neck cancers who had finished their period of treatment in the last three years were investigated. The available information in the CorePlan treatment Planning system for each patient was gathered. Finally, the normal tissue complication probability (NTCP) was determined from the dose received to the target volume and the irradiated volume using statistical model used in the CorePlan treatment planning system (Lyman model). In this work, descriptive statistics such as mean and proportion was applied to describe the data and Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, and Spearman correlation-coefficient test also were employed.

Findings: The normal tissue complication probability was found to be strongly influenced by the position of normal tissues to radiation. In addition, a significant relationship was observed between the tumor and its adjacent normal tissues ($P < 0.050$). Complication risk of thyroid and dose increase was significantly correlated ($P = 0.004$). There was no significant relationship between the age group, sex, stage of tumor, treatment type and normal tissue complication probability ($P > 0.050$).

Conclusion: According to our findings, there was a significant relationship between the tumor location and the normal tissue complication probability. Thus, optimization of treatment planning system and use of appropriate equipment are useful in improving the symptoms of head and neck cancer after radiotherapy. Using high-dose radiation for head and neck cancers should be evaluated to protect thyroid, especially when the tumor is in the neck.

Keywords: Radiotherapy, Head and neck cancer, Normal tissue complication Probability, Dose volume histogram

Citation: Jabbari N, Mousavi SR, Esnaashari O, Aghdasi M, Khalkhali HR. **Effects of Treatment Strategies and Demographic Characteristics on Normal Tissue Complication Probability in Head and Neck Radiotherapy Using the Lyman Model.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(339): ??.

1- Associate Professor, Department of Medical Physics and Imaging, Solid Tumor Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2- MSc Student, Department of Medical Physics and Imaging, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

3- Radiation Oncologist, Radiotherapy Research Center, Omid Hospital, Urmia, Iran

4- Radiotherapy Research Center, Omid Hospital, Urmia, Iran

5- Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Corresponding Author: Nasrollah Jabbari PhD, Email: Jabbari.n@umsu.ac.ir