

ارزیابی سرطان‌های ثانویه ایجادشده در اندام‌های در معرض خطر حین پرتودرمانی سرطان پروستات: یک گزارش کوتاه

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۲۸ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۲/۰۵ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۳/۰۱

زمینه و هدف: از آنجاکه پرتودرمانی سرطان پروستات ممکن است همراه با عوارض جانبی باشد، لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی سرطان پروستات در اندام‌های خارج از میدان است. **روش بررسی:** داده‌های هیستوگرام دوز حجمی ۳۹ بیمار مبتلا به سرطان پروستات (که توسط پرتودرمانی سه‌بعدی تطبیقی درمان شده بودند) استخراج شد و میزان دوز جذب‌شده در بافت‌های حساس مورد مطالعه با توجه به مفهوم gEUD محاسبه شد. سپس خطر بدخیمی‌های متعاقب پرتودرمانی سرطان پروستات با استفاده از مدل معرفی‌شده در گزارش BEIR محاسبه شد.

یافته‌ها: مقادیر gEUD راست‌روده بین ۵۱/۰۴ گری تا ۷۴/۶۹ گری و برای مثانه از ۲۷/۲۲ گری تا ۷۵/۵۱ گری متغیر بود. حداکثر مقادیر احتمال خطر برای راست‌روده و مثانه به ترتیب ۴۹/۸۵٪ و ۷۴/۹۱٪ محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل نشان دادند که احتمال بیشتری برای ایجاد بدخیمی‌های ثانویه در مثانه نسبت به راست‌روده وجود دارد.

کلمات کلیدی: شیمی‌درمانی، اندام‌های در معرض خطر، سرطان پروستات، پرتودرمانی، سرطان ثانویه.

رضا شمس‌آبادی^{۱*}، سید حمید ذوالجلالی مقدم^۲، حمید رضا باغانی^۳، سید علی ذوالجلالی مقدم^۴

۱- گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

۲- گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

۴- گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: سبزواری، دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک.

تلفن: ۰۵۱-۴۴۰۱۳۵۶۵

E-mail: rshams220@gmail.com

مقدمه

دریافت میزانی از دوز تحویلی پرتوهای مستقیم و پراکنده قرار خواهند گرفت.

در پرتودرمانی سرطان پروستات به دلیل مجاورت پروستات با دیواره قدامی راست‌روده، قسمتی از دیواره راست‌روده اغلب در معرض دوزهای بالای پرتوهای یونیزان قرار دارد.

مشخص شده است که حدود ۷۰٪ سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی پروستات در بافت‌هایی مانند مثانه و راست‌روده که در معرض تابش مستقیم اشعه قرار می‌گیرند، رخ می‌دهد.^۱

باتوجه به اهمیت برآورد خطر سرطان‌های ثانویه در برنامه‌ریزی‌های درمانی، هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی خطر ایجاد سرطان‌های ثانویه در پرتودرمانی سرطان پروستات در اندام‌های حساس مجاور می‌باشد.

سرطان پروستات شایعترین و دومین علت اصلی مرگ‌ومیر در بین مردان جهان به‌شمار می‌رود.^۱ طی ۲۷ سال بررسی‌های انجام شده در ایران نرخ بروز سرطان پروستات در سال ۱۳۶۹ برابر ۲/۲ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر برآورد شده است که این مقدار به ۲۴/۸ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۱۳۹۶ افزایش یافته است.^۲

برای درمان سرطان پروستات روش‌های درمانی متفاوتی مانند جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی معرفی شده است. به‌طورکلی در پرتودرمانی خارجی همواره احتمال بروز عوارض ناخواسته برای بافت‌های سالم اطراف تومور وجود دارد. درواقع با ورود پرتو به بدن و تضعیف آن در مسیر حرکتش، همواره بافت‌های سالم در معرض

روش بررسی

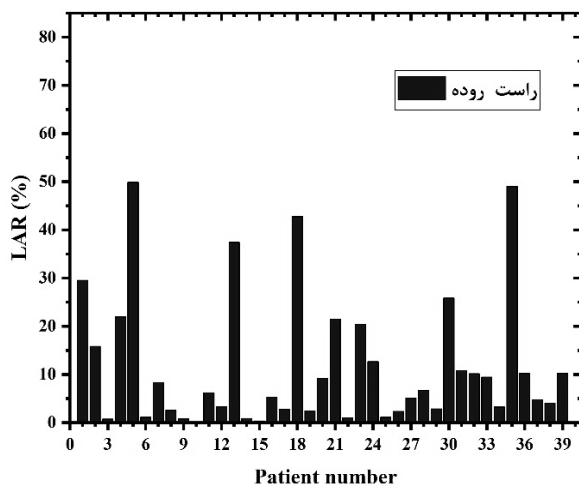
در این مطالعه برابر با ۹۰ سال در نظر گرفته شده است. مقادیر β_s ، γ و η نشان‌دهنده مولفه‌های مدل توصیه‌شده در گزارش BEIR برای اندام‌های مختلف است. در این رابطه اگر سن بیمار کمتر از ۳۰ سال باشد، e^* برابر با $(a_e - 30)$ و در صورتی که بیشتر از (یا مساوی) ۳۰ سال باشد، برابر با صفر است.^۵

یافته‌ها

مقادیر دوز معادل یکنواخت جذب‌شده در اندام‌های مورد مطالعه ۳۹ بیمار مبتلا به سرطان پروستات در جدول ۱ گزارش شده است. مقادیر خطر ایجاد سرطان ثانویه متعاقب پرتودرمانی سرطان پروستات در راست‌رونده توسط مدل معرفی‌شده در گزارش BEIR در شکل ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: مقادیر محاسبه‌شده gEUD (Gy) در اندام‌های مختلف در معرض خطر برای ۳۹ بیمار مورد مطالعه به همراه انحراف معیار (SD) حول مقدار میانگین

اندام	gEUD (Gy)±SD	
	بیشینه	میانگین
راست‌رونده	۷۴/۶۹±۹/۷۰	۶۰/۹۸±۲/۹۴
مثانه	۷۵/۵۱±۱۵/۳۹	۵۳/۷۴±۷/۵۷



شکل ۱: مقادیر خطرات برآوردشده توسط مدل BEIR در راست‌رونده متعاقب پرتودرمانی سرطان پروستات بر حسب شماره بیمار.

برای ارزیابی بروز خطر سرطان ثانویه در این مطالعه هیستوگرام‌های حجمی دوز (Dose volume histogram, DVH) منانه و راست‌رونده ۳۹ بیمار مبتلا به سرطان پروستات که به روش پرتودرمانی تطبیقی سه‌بعدی درمان شده بودند، استخراج شدند. بیماران مورد مطالعه در محدوده سنی بین ۵۲-۸۴ سال و با میانگین سنی ۷۰ سال دارای وزن ۵۸-۹۲ کیلوگرم بودند.

با استفاده از داده‌های حاصل از DVH میزان دوز یکنواخت جذب‌شده توسط مفهوم (General equivalent uniform dose, gEUD) مطابق با رابطه زیر محاسبه شد.^۴

$$gEUD = \left(\sum_i v_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (1)$$

در رابطه ۱، v_i کسری از حجم اندام است که دوز D_i را دریافت می‌کند و N نشان‌دهنده تعداد وکسل‌ها می‌باشد. برای محاسبه مقادیر gEUD برای راست‌رونده و مثانه مقادیر a به ترتیب برابر با $2/3$ و 2 در نظر گرفته شدند.^۴

تخمین خطر سرطان‌های ثانویه متعاقب پرتودرمانی با توجه به مدل معرفی‌شده در گزارش (Biological effects of ionizing radiation, BEIR) از طریق برآورد میزان خطر قابل‌انتساب در یک طول عمر (Lifetime attributable risk, LAR) به صورت رابطه ۲ محاسبه شد.^۵

$$LAR = \left(\int_{a_e+5}^{90} EAR \cdot \frac{S(a)}{S(a_e)} \right)^{0.3} \cdot \left(\int_{a_e+5}^{90} ERR \cdot \lambda_c^c \cdot \frac{S(a)}{S(a_e)} \right)^{0.7} \quad (2)$$

در رابطه ۲، به‌عنوان میزان خطر اولیه سرطان، نسبت احتمال زنده ماندن بیمار در سن a از سنی که تحت درمان قرار گرفته است (a_e) می‌باشند.

همچنین برای محاسبه LAR میزان خطر نسبی مازاد (Excess relative risk, ERR) و خطر مطلق مازاد (Excess absolute risk, EAR) نیز مطابق با گزارش BEIR به صورت رابطه ۳ برآورد شده است.^۵

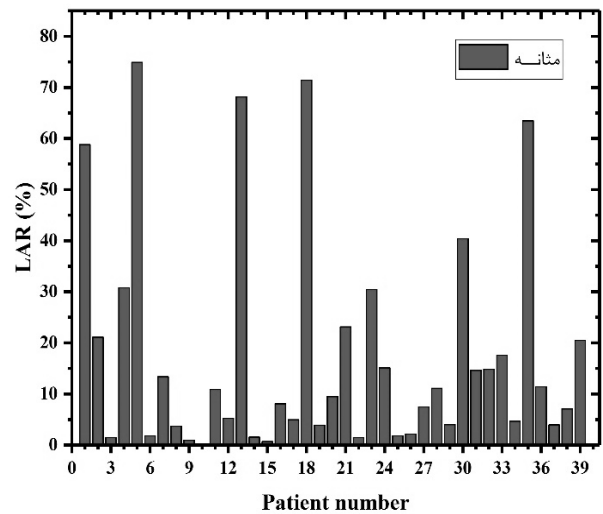
$$ERR(D, s, a_e, a) \text{ and } EAR(D, s, a_e, a) = D \cdot \beta_s \cdot \exp(\gamma \cdot e^*) \cdot \left(\frac{a}{60} \right)^\eta \quad (3)$$

در رابطه ۳، a_e سن بیمار در زمان پرتودهی بر حسب سال بوده و a به‌عنوان سن نهایی است که بیمار پس از پرتودرمانی زنده می‌ماند و

رویکردهای یکسانی در طراحی درمان بیماران موردبررسی در مطالعه حاضر در نظر گرفته شده است، اما مقادیر مختلف gEUD به دست آمده مربوط به وضعیت فیزیکی بدن بیمار، حجم تومور، اندازه اندام‌های در معرض خطر (مثانه پر یا خالی)، حفره‌های هوایی در لگن و حرکت اندام تناسلی می‌باشد.^۶ با مقایسه شکل‌های ۱ و ۲، خطر سرطان ثانوی متعاقب پرتودرمانی سرطان پروستات در مثانه بیشتر از راست‌روده است. هرچند میزان میانگین دوز یکنواخت معادل در راست‌روده بیشتر از مقادیر محاسبه‌شده در مثانه است ولی احتمال ایجاد سرطان‌های ثانوی در مثانه بیشتر از راست‌روده است. این اختلاف علاوه بر دوز جذبی به مولفه‌هایی مانند سن بیماران در هنگام پرتودرمانی و مقادیر α ، β و η در مدل معرفی شده توسط BEIR وابسته است. نتایج به دست آمده در شکل‌های ۱ و ۲ نشان‌دهنده میزان قابل توجه احتمال ایجاد سرطان ثانویه در راست‌روده و مثانه برای اکثر بیماران موردبررسی است.

مقادیر کوچک خطرات سرطان‌های ثانویه برآوردشده مربوط به بیمارانی است که در سنین بالاتر موردپرتودرمانی قرار گرفته‌اند و همچنین مقادیر بالای خطرات نشان داده شده در شکل‌های ۱ و ۲ مربوط پرتودرمانی بیماران در سنین پایین‌تر است. مطالعه انجام گرفته توسط Neugut و همکاران نشان داد که پرتودرمانی سرطان پروستات ممکن است خطر ابتلا به سرطان مثانه را حدود ۵۰٪ افزایش دهد.^۷ علاوه بر این در مطالعه صورت گرفته روی ۱۰ بیمار که با استفاده از روش‌های پرتودرمانی مختلفی موردعلاج قرار گرفته بودند مشخص شد که میانگین خطرات نسبی روش (Volumetric modulated arc therapy, VMAT) برای مثانه ۱/۱ و برای رکتوم ۰/۹ بود. همچنین نتایج به دست آمده در مطالعه Neugut و همکاران نشان‌دهنده میزان احتمال زیاد ایجاد سرطان‌های ثانوی در مثانه نسبت به راست‌روده است که در توافق با نتایج حاصل از بررسی حاضر می‌باشد.

مدل معرفی شده در گزارش BEIR برای ارزیابی سرطان‌های ثانوی در اندام‌های حساس به دلیل برآوردهای بسیار دقیق در مقادیر پایین دوزهای جذب شده نتایج قابل اعتمادتری نسبت به گزارش (National council on radiation protection and measurements, NCRP) مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی مرتبط با عدم قطعیت ذاتی در مورد پارامترهای مورد استفاده در تخمین بدخیمی‌های ثانویه بود به طوریکه در صورت



شکل ۲: مقادیر خطر برآوردشده توسط مدل BEIR در مثانه متعاقب پرتودرمانی سرطان پروستات برحسب شماره بیمار.

جدول ۲: مقادیر خطر ایجاد سرطان‌های ثانوی در اندام‌های مختلف در پرتودرمانی پروستات به همراه انحراف از معیار (SD) حول مقدار میانگین.

اندام	LAR (%) ± SD	
	میانگین	پیشینه
راست روده	۱۱/۵۸ ± ۷/۲۱	۴۹/۸۵ ± ۲۷/۰۶
مثانه	۱۷/۶۰ ± ۱۱/۲۱	۷۴/۹۱ ± ۴۰/۵۴

مقادیر خطر ایجاد سرطان ثانویه متعاقب پرتودرمانی سرطان پروستات در مثانه توسط مدل BEIR در شکل ۲ نشان داده شده است. مقادیر احتمال سرطان‌های ثانوی در اندام‌های مورد مطالعه در جدول ۲ گزارش شده است.

بحث

باتوجه به مقادیر میانگین gEUD گزارش شده در جدول ۱، می‌توان چنین استنباط نمود که میانگین دوز جذب شده در راست‌روده بالاتر از مقادیر محاسبه شده برای مثانه است. این یافته عمدتاً مربوط به موقعیت راست‌روده به پروستات در مقایسه با مثانه است. هرچند

محافظت از اندام‌های در معرض خطر خارج از میدان تابش پروستات کاملاً الزامی است.

اطلاعات به‌دست آمده در این پژوهش می‌تواند موجب بهبود عملکرد فرآیند درمان شود به‌طوری‌که اطلاع از سرطان‌های ثانویه متعاقب پرتو درمانی سرطان پروستات در نهایت پزشکان را در طراحی‌های درمان موثرتر و بهینه‌تر کمک می‌کند.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی عوامل موثر بر کاهش ریسک ابتلا به سرطان‌های ثانویه در پرتودرمانی سرطان پروستات با ارزیابی دوز رسیده به اندام‌های در خطر (OARs) و آرایه مدلی نوین" مصوب در دانشگاه علوم پزشکی ارتش تهران در سال ۱۴۰۰ با کد ۹۷۰۰۱۵۹۵ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران در تهران اجرا شده است.

استفاده برای یک جمعیت خاص عدم قطعیت زیادی نسبت به داده‌های اپیدمیولوژیک ایجاد خواهند کرد.^۸

از آنجا که خطاهای سیستماتیک مربوط به مدل به‌کارگرفته‌شده در دسترس نبودند، بنابراین در مطالعه حاضر گزارش نشده است. مطالعه خطر سرطان ثانویه در مثانه و راست‌روده پس از پرتودرمانی سرطان پروستات نشان داد که خطر ایجاد سرطان ثانویه در راست‌روده و مثانه برای اکثر بیماران مورد بررسی قابل توجه است.

حداکثر مقادیر محاسبه‌شده احتمال خطر برای راست‌روده و مثانه به ترتیب حدود ۰/۴۹/۸۵٪ و ۰/۷۴/۹۱٪ بوده که نشان‌دهنده آسیب‌پذیری بیشتر مثانه در برابر تشعشعات در مقایسه با راست‌روده، پس از پرتودرمانی سرطان پروستات است. بنابراین در نظر گرفتن پروتکل‌های حفاظتی مناسب و بهینه‌سازی برنامه‌ریزی درمان برای

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018;68(6):394-424.
2. Pishgar F, Ebrahimi H, Saedi Moghaddam S, Fitzmaurice C, Amini E. Global, regional and national burden of prostate cancer, 1990 to 2015: results from the global burden of disease study 2015. *The Journal of urology* 2018;199(5):1224-32.
3. Davis EJ, Beebe-Dimmer JL, Yee CL, Cooney KA. Risk of second primary tumors in men diagnosed with prostate cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 2014;120(17):2735-41.
4. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1991;21(1):109-22.
5. BEIR, Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase 2. *National Academy of Science, Washington, DC* 2006.
6. Zoljalali Moghaddam SH, Laripour R, Hazrati E, Bagheri H, Eyvazzadeh N, Baghani HR, Parvaneh Aval E. Secondary cancers during the radiotherapy of prostate cancer: A review article. *Tehran University of Medical Sciences Journal* 2022; 79(12):915-24.
7. Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79(8):1600-4.
8. Shamsabadi R, Bagheri H, Hazrati E, Zoshk MY, Mahdavi SR, Askari M, Rad MS. Secondary cancer risk estimations following the gastric cancer radiotherapy. *The European Physical Journal Plus* 2023;138(1):1-9.

Secondary cancers evaluation inside organs at risk during the prostate cancer radiotherapy: a brief report

Abstract

Received: 17 Apr. 2023 Revised: 25 Apr. 2023 Accepted: 15 May. 2023 Available online: 22 May. 2023

Reza Shamsabadi Ph.D.^{1*}
 Seyed Hamid Zoljalali Moghadam M.D.²
 Hamidreza Baghani Ph.D.³
 Seyed Ali Zoljalali Moghadam M.D.⁴

1- Physics Department, Faculty of Science, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

2- Medical Physics Department, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Physics Department, Faculty of Science, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

4- Electrical Engineering Department, Faculty of Electrical and Computer Engineering, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Physics Department, Faculty of Science, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran. Tel: +98-51-44013565 E-mail: rshams220@gmail.com

Background: In prostate cancer radiotherapy, due to the proximity of the prostate to the rectum, it can be affected by high radiation doses. It has been reported that about 70% of secondary cancers after prostate cancer radiotherapy occur in the bladder and rectum, which are exposed to direct radiation. Since prostate cancer radiotherapy may be accompanied by side effects, the aim of this study is to investigate the risk of secondary cancers after the radiotherapy of prostate cancer inside the outfield organs.

Methods: The dose volume histogram data relevant to 39 patients with prostate cancer (who were treated with 3-dimensional conformal radiotherapy technique in 2022 in Tehran) were extracted, and the uniform absorbed dose inside the sensitive tissues was calculated according to the gEUD concept. Then, the risks of secondary malignancies following prostate cancer radiotherapy were calculated using the model introduced by the BEIR report. Accordingly, the lifetime attributable risk values (LAR) were estimated based on the desired organs and patient age at exposure time through the calculation of Excess relative risk (ERR) and Excess absolute risk (EAR) values.

Results: From the obtained results, the gEUD values for the rectum ranged from 51.04 Gy to 74.69 Gy and for the bladder from 27.22 Gy to 75.51 Gy. The maximum calculated risk values for the rectum and bladder were calculated to be 49.85% and 74.91%, respectively. Besides, a significant level of secondary cancer risk within the rectum and bladder was obtained for most of the studied patients. Furthermore, small values of secondary cancer risks were estimated for patients who were irradiated at older ages, and higher ones were obtained for patients who were irradiated at younger ages.

Conclusion: The results showed that there is a higher probability of developing secondary malignancies in the bladder than the rectum. The information obtained in this research can improve the performance of the treatment process, so that information about secondary cancers following radiation therapy for prostate cancer will ultimately help doctors design more effective and optimal treatment designs.

Keywords: chemotherapy, organs at risk, prostate cancer, radiotherapy, second cancer.