مقایسه درمان رادیوتراپی به روش قراردادی و سه بعدی در بیماران مبتلا به کانسر معده

مهدی عقیلی،[1] مریم مشتاقی،[1*] فرهاد سمیعی،[1] ابراهیم عصمتی،[1] مهبد اصفهانی،[2] حسنعلی ندائی،[2] پیمان حداد[1]

۱- گروه رادیوتراپی، انکولوژی انستیتوکانسر
۲- گروه فیزیک پزشکی انستیتوکانسر

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان امام‌خمینی، بخش رادیوتراپی- انکولوژی انستیتوکانسر
تلفن: ۶۶۵۸۱۶۳۳
email: moshtaghi_m@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۵/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۶/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: درمان استاندارد متداول آدنوکارسینوم معده بعد از رزکسیون جراحی کمورادیاسیون همزمان، بر اساس مطالعه اینترگروپ ۰۱۱۶ می‌باشد. اجرای صحیح رادیوتراپی کانسر معده یک مسأله مهم است. هدف از این مطالعه مقایسه سه تکنیک تجربی درمان سه بعدی، با تکنیک قراردادی متداول قدام و خلف بود. ***روش‌بررسی:*** در این مطالعه ۲۴ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده که برای درمان ادجوانت کمورادیاسیون در بخش رادیوتراپی- انکولوژی پذیرش شده بودند، انتخاب شدند. ابتدا تحت سیمولاسیون ساده قرار گرفتند و به کمک آن حجم هدف (PTV) و ارگان‌های حیاتی مشخص شدند. سپس همه بیماران تحت مشابه‌سازی CT قرار گرفتند. حجم‌های مربوطه بر روی گرافی‌های سی‌تی‌اسکن مشخص گردیدند. ابعاد فیلدها و شیلدهای تکنیک قراردادی به وسیله نرم‌افزار طراحی درمان بازسازی گردیدند. برای هر کدام از بیماران سه طرح درمان رادیوتراپی بر اساس تکنیک‌های سه بعدی درمان اجرا گردید. (3D-POP-Cobalt-60، 3D-Cobalt-60-3field و 3D-Linac-2field). داده‌های Dose-Volume Histogram (DVHs) هر چهار طرح درمان از لحاظ پوشش PTV و دوزهای دریافتی ارگان‌های در معرض خطر با هم مقایسه شدند. ***یافته‌ها:*** در هر سه طرح درمان سه بعدی، منحنی ایزودوز ۹۰٪، ۹۹٪ از حجم هدف (PTV) را پوشش می‌داد. ولی در طرح درمان Conv-Cobalt-60، منحنی ایزودوز ۹۰٪، ۸۹/۶٪ از حجم PTV را پوشش می‌داد (p<۰/۰۰۰۱). بررسی مقایسه‌ای، هیستوگرام کلیه‌ها و نخاع نشان داد که در تکنیک‌های سه بعدی پیشنهادی تجربی میزان دوز دریافتی نخاع و کلیه‌ها نسبت به تکنیک‌های قدام و خلف کاهش نشان می‌دهد (p=۰/۰۰۰). اگرچه که در تکنیک‌های سه بعدی تجربی دوز دریافتی کبد بالاتر بود (p=۰/۰۳)، ولی در حد تحمل کبد بود. ***نتیجه‌گیری:*** به‌کار بردن تکنیک‌های قراردادی درمان رادیوتراپی باعث پوشش ناکافی حجم هدف درمانی به میزان ۱۰٪ گردید. در استفاده از تکنیک‌های سه بعدی کاهش دوز دریافتی حداقل یک کلیه و نخاع حاصل می‌شود.

کلمات کلیدی: سرطان معده، رادیوتراپی، درمان سه بعدی، پوشش دوز.

مقدمه

درمان رادیوتراپی (Radiotherapy) در سال‌های اخیر به عنوان درمان ادجوانت استاندارد در آدنوکارسینوم معده بعد از رزکسیون جراحی به کار می‌رود. این استراتژی درمانی بعد از گزارش نتایج مطالعه INT0116، که افزایش در بقای کلی و بدون بیماری را با کمورادیاسیون ادجوانت نشان داد، متداول شد.[1] توصیه‌های طرح درمان که بر اساس مطالعه INT0116 به چاپ رسیده است، تکنیک قدام و خلف Parallel Opposed (POP) را در اکثریت موارد یک طرح کاربردی درمان می‌دانند.[1و2] به علاوه در مطالعه INT0116، در بازبینی اولیه طرح‌های درمان رادیوتراپی، ۳۵٪ این طرح‌ها دارای خطای ماژور یا مینور بودند. این خطاها بیان‌کننده پیچیده بودن درمان‌های رادیوتراپی معده هستند.[1] مقالات مرتبطی در این سال‌ها منتشر شده است که می‌توانند به عنوان یک مرجع مناسب راهنمای طرح درمان رادیوتراپی برای انکولوژیست‌ها باشد.[3-5] بر اساس این نتایج، اجرای صحیح رادیوتراپی معده پیچیده بوده و با چالش‌های زیادی همراه است.[6-9] میزان بقای طولانی مدت و عوارض درمان کانسر معده هنوز

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-12]

رضایت‌بخش نیست.[۱۰-۱۲] پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی درمان‌های رادیوتراپی بر اساس CT Scan باعث افزایش دقت درمان‌های رادیوتراپی شده است.[۱۳] این پیشرفت‌ها باعث افزایش دقت در تعیین حجم درمانی و حفظ بهتر بافت‌های سالم می‌گردد. این دو هدف، اهداف اصلی در درمان های رادیوتراپی هستند. در بررسی‌ها تا به حال مطالعه‌ای از نظر مقایسه تکنیک قراردادی POP با استفاده از سیمولاتور ساده و مارکرهای آناتومیک و استفاده از سی‌تی سیمولاتور و طراحی درمان سه بعدی در رادیوتراپی سرطان معده انجام نشده است. هدف از این مطالعه این است که تکنیک قراردادی متداول قدام و خلف و سه بعدی (3D) در رادیوتراپی بعد از عمل جراحی سرطان معده جهت پوشش ناحیه هدف و حفظ ارگان‌های سالم از نظر پارامترهای دوزیمتری با هم مقایسه شوند، به صورتی که روش مناسب‌تر تعیین گردد و بتوان با روش درمانی مناسب‌تر بیماران مبتلا به سرطان معده را به طور مؤثرتری درمان نمود.

روش بررسی

این مطالعه بررسی روش‌ها بود. بین مهر ماه ۱۳۸۷ و آذر ماه ۱۳۸۸، تعداد ۲۵ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده که بعد از جراحی جهت درمان ادجوانت کمورادیاسیون در درمانگاه رادیوتراپی- انکولوژی انستیتو کانسر دانشگاه تهران پذیرش شدند، وارد این مطالعه شده و طبق پروتکل INT0116 تحت کمورادیاسیون قرار گرفتند.[۱] هدف از این مطالعه مقایسه تکنیک رادیوتراپی چند فیلدی سه بعدی (3D) با تکنیک AP-PA از نظر پوشش حجم هدف Planning Target Volume (PTV) و دوز دریافتی ارگان‌های سالم در معرض خطر کلیه‌ها، نخاع و کبد بود. درمان بیماران با تکنیک دو بعدی (2D) بر اساس سه گروه سیمولاسیون ساده رادیوگرافی ساده با استفاده از مارکرهای رادیواپک، رادیوگرافی با بلع باریوم و رادیوگرافی با تزریق کنتراست (Contrast) با استفاده از توصیه‌های Smalley انجام گردید.[۴] به کمک آن حجم درمان و ارگان‌های حیاتی (کبد، کلیه، نخاع) و شیلدهای لازم (حداقل ۲/۳ یک کلیه و قسمتی از کبد) مشخص گردید و درمان به صورت دو فیلد قدام و خلف (POP) طراحی شد. درمان رادیوتراپی ۵۰/۴Gy و شیمی درمانی همزمان برای آنها انجام شد. سپس همه بیماران تحت CT-Simulation قرار گرفتند، به طوری که حدود PTV با مارکرهای رادیواپک مشخص گردید. سپس ابعاد فیلدها و شیلدهای تکنیک قراردادی به وسیله نرم‌افزار طراحی درمان بازسازی گردید. بر روی تصویر CT Scan، PTV و ارگان‌های در معرض خطر (کبد، کلیه‌های چپ و راست و نخاع) بر اساس پروتکل‌های کنتور کردن CTV و اضافه کردن مارژین ۱cm برای تعیین محل PTV، رسم شدند. رسم PTV بر اساس پروتکل Smalley با استفاده از اطلس غدد لنفاوی بدن و فصل طراحی درمان معده کتاب Khan، انجام گردید.[۱۴] پس از رسم PTV، کنتورهای رسم شده از جهت پوشش صحیح بستر تومور، غدد لنفاوی و آناستوموز با رادیولوژیست انستیتو کانسر تحت بازبینی و تصحیح قرار گرفت. برای هر کدام از بیماران چهار طرح درمانی به شرح زیر اجرا گردید: ۱- طرح درمان قراردادی با دو فیلد AP-PA بر اساس گرافی‌های سیمولاسیون ساده دو بعدی با Cobalt-60. ۲- طرح درمان سه بعدی AP-PA بر اساس حجم هدف رسم شده (PTV) بر روی گرافی‌های CT-Simulation با Cobalt-60 در SSD=۸۰cm. ۳- طرح درمان سه فیلدی بر اساس حجم هدف رسم شده (PTV) بر روی گرافی‌های CT-Simulation با Cobalt-60 یک فیلد قدامی و دو فیلد لترال با وج). ۴- طرح درمان سه فیلدی بر اساس حجم هدف رسم شده (PTV) بر روی گرافی‌های CT-Simulation با Linac (دو فیلد قدامی و لترال با وج و انرژی ۱۸ MV). داده‌های Dose-Volume Histogram (DVH) برای کلیه‌ها، کبد، نخاع و PTV در همه بیماران در هر چهار طرح درمانی ثبت و با هم مقایسه شدند. دوز رادیوتراپی تجویز شده ۵۰/۴Gy در ۲۸ جلسه درمانی بود. متغیرهای مورد نظر بر اساس توصیه‌های ICRU62، بودند.[۱۵] تعریف متغیرها عبارت است:

V95: حجمی از PTV که منحنی ایزو دوز ۹۵٪ آن را پوشش می‌دهد.

V90: حجمی از PTV که منحنی ایزو دوز ۹۰٪ آن را پوشش می‌دهد.

Dmin: مقدار دوز رسیده به ۱۰۰٪ از حجم PTV.

Dmax: حداکثر دوز رسیده به ۱ml از حجم PTV.

Comformity Index (CI): حجم درمانی/ حجم PTV

Homogenity Index (HI) (اندکس هموژنیسیته): (Dmax- Dmin/ Dprescribed)

Irradiated Volume (IV) (حجم مورد تابش قرار گرفته): حجمی از بافت که بین منحنی ایزو دوز ۵۰٪ قرار گرفته است.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-12]

Global Max: نقطه دارای حداکثر دوز رسیده (D۱/۳(Gy)، D۲/۳(Gy)، D۳/۳(Gy): مقدار دوز رسیده به حجم‌های ۱/۳، ۲/۳ و ۳/۳ از حجم ارگان‌های در معرض خطر.

V٪۲۰: حجمی از کلیه‌ها که دوز تحمل ۲۰Gy را دریافت می‌کند.

V٪۳۰: حجمی از کبد که دوز تحمل ۳۰Gy را دریافت می‌کند.

داده‌های DVHs هر چهار طرح درمان برای هر کدام از کلیه‌ها، کبد، نخاع و PTV با استفاده از سیستم طرح درمان سه بعدی استخراج گردیدند. با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۷ و روش Repeated measurment test برای هر کدام از ارگان و پارامترهای DVHs، مقدار میانگین و انحراف‌معیار محاسبه گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۴ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند. مرحله‌بندی آدنوکارسینوم معده بر اساس سیستم AJCC عبارت بود از: StageII-9، Stage IIIA-9، Stage IIIB-4، StageIV-4. اکثریت بیماران تومور T3 و درگیری غدد لنفاوی داشتند. ۱۶ بیمار تومور در تنه Body معده، شش بیمار در ناحیه آنتر و چهار بیمار تومور کاردیا داشتند. دو بیمار به علت نقص در پرونده درمان از مطالعه حذف شدند. جدول ۵، میانگین پارامترهای DVHs برای حجم هدف درمانی Planning Target Volume (PTV) را نشان می‌دهد. این جدول بیان می‌کند که در هر سه طرح درمان سه بعدی طراحی شده (AP-PA-Cobalt-60)، 3D-Cobalt-60 و (3D-Linac)، پوشش مناسب حجم هدف وجود دارد. به طوری که منحنی ایزو دوز ۹۰٪، ۹۹٪ از حجم هدف (PTV) را پوشش می‌دهد. ولی در طرح درمان Conv-Cobalt-60، منحنی ایزو دوز ۹۰٪، ۸۹/۶٪ از حجم PTV را پوشش می‌دهد. میانگین حداقل (Dmin) و حداکثر (Dmax) دوز دریافتی PTV در جدول نشان داده شده است. در بررسی مقایسه‌ای، میانگین Dmin در روش Conv-Cobalt-60 تفاوت معنی‌داری با سه روش دیگر دارد (p<۰/۰۰۰۱). در حالی که سه روش سه بعدی در Dmin تفاوت معنی‌داری ندارند. در پارامتر Dmax تفاوت معنی‌داری در چهار روش درمانی مشاهده نمی‌گردد. در مقایسه Homogeneity Index (HI) تکنیک Conv-Cobalt-60 تفاوت آماری معنی‌داری با سه تکنیک درمانی سه بعدی دارد (p<۰/۰۰۰۱). سه روش سه بعدی در پارامتر HI تفاوت معنی‌داری ندارد، پس در هر سه روش سه بعدی هموژن بودن دوز در PTV بهتر از روش Conv-Cobalt-60 می‌باشد. میزان حجم بافت تحت تابش قرار گرفته (IV) در روش 3D-Linac کمترین میانگین و در روش Conv-Cobalt-60 بیشترین میانگین را دارا می‌باشد و تفاوت آماری معنی‌داری بین هر چهار روش از لحاظ این پارامتر وجود دارد (p<۰/۰۰۰۱). از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری در میانگین حجم بافت تحت تابش قرار گرفته (IV) بین دو روش AP-PA وجود دارد (p=۰/۰۱) و در روش AP-PA-Cobalt-60 میزان این حجم کمتر است. مقایسه Comformity Index (CI)، بین سه تکنیک سه بعدی نشان داد که کمترین میزان مربوط به تکنیک 3D-Linac و بیشترین مقدار میانگین مربوط به تکنیک AP-PA-Cobalt-60 می‌باشد. میزان میانگین Global MAX در 3D-Linac کمترین میزان را دارا می‌باشد و از لحاظ آماری با سه روش درمانی دیگر تفاوت معنی‌داری دارد (p<۰/۰۰۰۱). در حالی که سه روش دیگر از لحاظ میزان Global MAX تفاوت معنی‌داری ندارند. جدول ۱، میانگین پارامترهای مورد نظر DVHs کبد را برای چهار طرح درمان نشان می‌دهد. همه حجم‌های کبد در روش درمانی Conv-Cobalt-60 کمترین میزان دوز را دریافت می‌کنند و این میزان با سه تکنیک دیگر درمانی دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد (p=۰/۰۳). بیشترین حجم کبد که میزان دوز تحمل (V۳۰) ۳۰Gy را دریافت می‌کند ۷۲٪ برای طرح درمان 3D-Cobalt-60 و کمترین حجم مربوط به روش درمانی Conv-Cobalt-60 با ۳۲٪ می‌باشد. بررسی مقایسه‌ای نشان می‌دهد که در حجمی از کبد که دوز تحمل (V۳۰) ۳۰Gy را دریافت می‌کند تفاوت معنی‌داری بین تکنیک Conv-Cobalt-60 و سه تکنیک درمانی سه بعدی وجود دارد (p=۰/۰۳). در حالی که در هیچ کدام از روش‌ها کبد دوز بالاتر از حد تحمل را دریافت نمی‌کند. جدول ۲، میانگین پارامترهای مورد نظر DVHs نخاع را برای چهار طرح درمان نشان می‌دهد. میزان دوز دریافتی (۱ml) Dmax نخاع در دو روش AP-PA قراردادی و (3D) ۵۴/۵Gy و در دو روش درمان 3D-Cobalt-60 و 3D-Linac به ترتیب مقادیر ۲۳/۲Gy و ۲۶/۸Gy را دارا می‌باشند. به این معنی که میزان دوز دریافتی نخاع به‌طور معنی‌دار و قابل‌توجهی در تکنیک 3D-Cobalt-60 و 3D-Linac پایین‌تر از دو تکنیک AP-PA است (p<۰/۰۰۰۱). میانگین پارامترهای DVHs کلیه چپ در جدول ۴ نشان می‌دهد که میانگین میزان دوز دریافتی کلیه چپ در تمام حجم‌ها برای دو روش 3D-Cobalt-60 و 3D-Linac کمتر از دو روش AP-PA است و این اختلاف معنی‌دار

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-12]

جدول- ۱: دوزهای مربوط به کبد (Mean±SD)

		Conv-Cobalt-60	AP-PA-Cobalt-60	3D-Cobalt-60	3D-Linac
کبد	D1/3 (Gy)	۱۴±۲۳/۵	۱۱±۴۰/۳	۹±۴۲/۹	۷±۳۹/۴
	D2/3 (Gy)	۵±۵/۳	۲±۷/۳	۵±۳۲/۸	۴±۱۷/۶۱
	D3/3 (Gy)	۰/۷±۱/۳	/۶± ۲	۱±۳	۰/۴±۱/۱
	V30 (%)	۱۱±۳۲	۹±۴۰	۷±۷۲	۹±۴۲

D1/3 (Gy)، D2/3 (Gy)، D3/3 (Gy): مقدار دوز رسیده به حجم‌های ۱/۳، ۲/۳، ۳/۳ از حجم کبد .V30%: حجمی از کبد که دوز تحمل ۳۰Gy را دریافت می‌کند.

جدول- ۲: دوزهای مربوط به نخاع (Mean±SD)

		Conv-Cobalt-60	AP-PA-Cobalt-60	3D-Cobalt-60	3D-Linac
طناب نخاعی	Dmax (Gy)	۱±۵۴/۵	۱±۵۴/۵	۱۱±۲۳/۲	۷±۲۶/۸

Dmax: حداکثر دوز رسیده به ۱cc از حجم نخاع.

جدول- ۳: دوزهای مربوط به کلیه راست (Mean±SD)

		Conv-Cobalt-60	AP-PA-Cobalt-60	3D-Cobalt-60	3D-Linac
کلیه راست	D1/3 (Gy)	۱۶±۱۸/۷	۱۶±۳۳/۵	۴/۳±۱۴/۳	۸±۱۹/۲
	D2/3 (Gy)	۷±۷/۴	۷±۱۰/۹	۴±۷/۸	۶±۶/۵
	D3/3 (Gy)	۱/۴±۲/۶	۱/۶±۳/۲	۱/۸±۳/۱	۱±۱/۲
	V20 (%)	۰/۲±۳۵/۹	۰/۲±۴۵/۵	۰/۱±۱۹/۵	۰/۲±۴۰/۹

D1/3 (Gy)، D2/3 (Gy)، D3/3 (Gy): مقدار دوز رسیده به حجم‌های ۱/۳، ۲/۳، ۳/۳ از حجم کلیه‌ها. V20%: حجمی از کلیه‌ها که دوز تحمل ۲۰Gy را دریافت می‌کند.

جدول- ۴: دوزهای مربوط به کلیه چپ (Mean±SD)

		Conv-Cobalt-60	AP-PA-Cobalt-60	3D-Cobalt-60	3D-Linac
کلیه چپ	D1/3 (Gy)	۹±۴۹/۸	۱۶±۴۱/۴	۱۲±۲۶/۴	۱۲/۴±۲۶/۲
	D2/3 (Gy)	۱۸±۳۶	۱۷±۲۰/۷	۸±۱۲/۹	۸±۱۰/۳
	D3/3 (Gy)	۱۲±۱۰/۳	۰/۶±۵/۵	۴±۵/۱	۶±۳/۸
	V20 (%)	۰/۲±۷۶	۰/۲±۵۶	۰/۱±۳۸/۳	۰/۲±۴۵/۱

D1/3 (Gy)، D2/3 (Gy)، D3/3 (Gy): مقدار دوز رسیده به حجم‌های ۱/۳، ۲/۳، ۳/۳ از حجم کلیه‌ها. V20%: حجمی از کلیه‌ها که دوز تحمل ۲۰Gy را دریافت می‌کند.

جدول- ۵: دوزهای مربوط به در طرح درمان معده (Mean±SD)

		Conv-Cobalt-60	AP-PA-Cobalt-60	3D-Cobalt-60	3D-Linac
PTV (حجم هدف)	V95 (%)	۳/۷±۸۱/۹	۶/۸±۹۳/۸	۸۶±۹۱	۴/۶±۹۵/۵
	V90 (%)	۱۱/۸±۸۹/۶	۰/۸±۹۹/۵	۲/۳±۹۹/۱	۰/۵±۹۹/۷
	Dmin (%)	۲۳/۵±۲۳/۳	۶/۹±۸۷/۸	۱۰/۶±۸۶/۷	۱۰±۸۵/۶
	Dmax (%)	۳/۲±۱۱۱/۵	۳/۷±۱۱۲/۶	۳/۱±۱۱۵/۱	۵±۱۰/۸
	HI (%)	۳۲±۸۷/۶	۷/۶±۲۴/۸	۱۲/۲±۲۸/۷	۱۲±۲۳/۳
	IV (ml)	۱۳۳۱±۵۱۸۱	۷۴۰±۴۲۱۶	۷۶۴±۴۵۳۳	۶۲۶±۳۴۲۶
	CI		۰/۷±۴/۳۲	۰/۵±۲/۸۹	۰/۳±۲/۴۵
	Global MAX	۱۰±۲۳۹	۹±۲۳۸	۶±۲۴۰	۷±۲۲۲

V90: حجمی از PTV که منحنی ایزودوز ۹۰٪ آن را پوشش می‌دهد. Dmin: مقدار دوز رسیده به ۱۰۰٪ از حجم PTV.Dmax: حداکثر دوز رسیده به ۱cc از حجم PTV.

(CI) Comformity Index: (Treatment volume (ml)/PTV volume (ml)). (HI) Homogenity Index : (Dmax– Dmin / Dprescribed)

(IV) Irradiated Volume: حجمی از بافت که بین منحنی ایزو دوز ۵۰٪ قرار گرفته است. Global Max: نقطه دارای حداکثر دوز رسیده.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-12]

است (p<۰/۰۰۰۱). همان‌طور که مشاهده می‌شود، متوسط حجمی از کلیه چپ که دوز تحمل (V۲۰) ۲۰Gy را دریافت می‌کند، در هیچ یک از روش‌های درمان بالاتر از حد تحمل نمی‌باشد ولی در طرح درمانی 3D-Cobalt-60 کمترین میزان را دارا می‌باشد. جدول ۳، میانگین پارامترهای مورد نظر DVHs کلیه راست را برای چهار طرح درمان نشان می‌دهد. بر طبق این جدول کاهش دوز دریافتی کلیه راست در تکنیک‌های 3D-Cobalt-60 و 3D-Linac همانند کلیه چپ وجود دارد. ولی چهار طرح درمان در میزان دوز دریافتی حجم‌های کلیه راست تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارند. احتمالاً دلیل این نتایج آن است که فیلدهای رادیوتراپی کانسر معده بر حسب محل تومور در معده متفاوت هستند.

بحث

آدنوکارسینوم معده یک مشکل قابل توجه انکولوژی در کشورهای آسیایی می‌باشد.[۱۶] در ایران سرطان معده از لحاظ فراوانی رتبه نخست را در مردان و رتبه سوم را در بین زنان دارد.[۱۷] اگرچه جراحی هنوز روش اصلی درمان کانسر معده می‌باشد، درمان‌های ادجوانت در مطالعات آینده‌نگر تصادفی افزایش بقای کلی را نشان دادند. توصیه‌های مربوط به درمان‌های ادجوانت بر اساس مدارک و شواهد در سال‌های اخیر در دسترس قرار گرفته‌اند.[۲و۳] همان‌طور که در مطالعه INT0116 نشان داده شد، کموراديوتراپی هم‌زمان بعد از جراحی میزان بقای کلی Overall Survival (O.S) و بقای بدون بیماری را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. دستورالعمل‌های متعددی در مقالات معتبر در مورد کموراديوتراپی بعد از عمل جراحی برای بیماران مبتلا به سرطان معده به چاپ رسیده است، که در مورد جزئیات بالینی و آناتومیک مرتبط با رادیوتراپی و در مورد بافت و حجمی که باید در فیلد رادیوتراپی تحت درمان قرار گیرند، توصیه‌هایی کرده‌اند.[۵] بسیاری از مطالعات از جمله مطالعه INT0116 از روش قراردادی و سیمولاسیون ساده استفاده کردند. پیشرفت‌های تکنیکی اخیر تغییرات گسترده‌ای در روش‌های تصویربرداری، طرح درمان و رساندن دوز درمانی داده‌اند. این پیشرفت‌ها باعث افزایش دقت در تعیین حجم درمانی و حفظ بهتر بافت‌های سالم می‌گردد. این دو هدف، اهداف اصلی در درمان‌های رادیوتراپی هستند.[۶] در مطالعات گزارش شده است که ۳۵٪ طرح درمان‌های رادیوتراپی به علت پیچیده بودن تکنیک درمان دچار خطا هستند. مطالعه INT0116 نیز این خطا را ناشی از آشنا نبودن انکولوژیست‌ها با تکنیک‌های صحیح طرح درمان می‌داند.[۲] بنابراین به طور کلی با توجه به این که پوشش مناسب حجم هدف و میزان دوز اشعه دریافتی بافت‌های سالم حایز اهمیت است، ارجحیت بر این است که روشی انتخاب گردد که کمترین خطای درمانی و کمترین عوارض جانبی را در پی داشته باشد. با توجه به این که خط‌مشی درمانی در مرکز رادیوتراپی انستیتو کانسر درمان با روش قراردادی و بر اساس سیمولاسیون ساده و استفاده از مارکرهای کلینیکی با دو فیلد قدام و خلف (AP-PA) می‌باشد، ما در این مطالعه این روش را با روش استفاده از فیلدهای AP-PA در روش 3D و دو روش درمانی سه بعدی تجربی (پیشنهادی) دیگر مقایسه کردیم. اگرچه در روش درمانی اصلی (Conv-Cobalt-60) پوشش مناسب PTV با منحنی ایزو دوز ۹۰٪ وجود نداشت و ۱۰٪ پوشش ناکافی حجم هدف درمان مشاهده شد، این مشکل به آسانی در روش AP-PA-Cobalt-60 بر اساس طرح 3D قابل اصلاح بود. این نتیجه بیانگر این نکته مهم است که استفاده از مارکرهای کلینیکی در طرح درمان فیلدهای معده قابل اعتماد نمی باشد. همچنین در طرح درمان Conv-Cobalt-60 کمترین میزان هموژن بودن نسبت به سه طرح درمان دیگر وجود داشت. همچنین در روش قراردادی، بیشترین حجم بافت مورد تابش (IV) قرار گرفته است. یعنی با توجه به حجم ثابت PTV، حجمی از بافت نرمال که در آن PTV وجود ندارد، مورد تابش قرار گرفته است. این امر بر عدم دقت مارکرهای کلینیکی جهت درمان تأکید می‌کند به طوری که در این روش Comformity Index (CI) قابل محاسبه نمی‌باشد. با توجه به مهم بودن میزان دوز دریافتی نخاع کمترین میزان دوز دریافتی نخاع مربوط به دو روش تجربی سه فیلدی Cobalt-60 و دو فیلدی Linac بود. همچنین میزان دوز دریافتی کبد نیز در هر چهار طرح درمان در حد تحمل بود،[۹] ولی در دو روش تجربی بیشترین میزان‌ها و در روش Conv-Cobalt-60 کمترین میزان را دارا بود (زیرا قرار گرفتن جانبی فیلدها باعث عبور دوز بالاتری از کبد می‌گردد). متوسط دوز دریافتی کلیه چپ در دو روش تجربی طراحی شده کمتر از روش‌های AP-PA بود. همان‌طور که مشاهده می‌شود در روش AP-PA سه بعدی میزان دوز کلیه چپ کمتر از روش قراردادی می‌باشد، یعنی با طراحی درمان و مشخص کردن محل PTV می‌توان در حفظ

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-12]

این ارگان کوشید. در حالی که با روش های طراحی درمان تجربی دوز کلیه چپ کاهش قابل توجهی نشان می‌دهد. همچنین پارامتر V۲۰ کمترین میزان را در تکنیک 3D-Cobalt-60 دارا بود. میزان دوز دریافتی کلیه راست نیز در همه حجم‌ها در تکنیک‌های تجربی کمتر از دو روش AP-PA بود ولی این تفاوت‌ها از لحاظ آماری بر خلاف کلیه چپ معنی‌دار نبودند. علت آن این است که فیلدهای رادیوتراپی کانسر معده بر اساس محل تومور متفاوت می‌باشند. محققین دانشگاه ملبورن اخیراً نتایج تلاش خود در جهت ارایه یک تکنیک استاندارد رادیوتراپی ادجوانت کانسر معده را منتشر کردند.[۱۸] بر اساس نتایج این مطالعه که تکنیک رادیوتراپی دو بعدیAP-PA را با تکنیک درمانی سه بعدی (تکنیک رادیوتراپی سه بعدی با استفاده از Split Field و یک مرکز ایزوسنتر و شش فیلد درمانی) مقایسه کرده بود، پوشش حجم هدف (PTV) در روش سه بعدی (3D) ۹۵٪ دوز تجویز شده و در روش دو بعدی ۹۳٪ بود و DVH، کلیه راست، کلیه چپ و نخاع دوز کمتری در روش سه بعدی (3D) دریافت کردند ولی دوز رسیده به کبد بالاتر بود. همچنین در مطالعه ما، نتایج تقریباً مشابه در استفاده از تکنیک‌های درمانی سه بعدی، مشاهده شد. اگرچه که در مطالعه ما، رادیوتراپی با تکنیک قراردادی بر خلاف این مطالعه با سیمولاسیون دو بعدی انجام گردید، که در این روش پوشش ناکافی حجم هدف درمانی به میزان ۱۰٪ بود. T.S. Hong در دانشگاه پزشکی بوستن، سه طرح درمان AP-PA، 3D و IMRT را از نظر پوشش CTV و دوز دریافتی ارگان‌های سالم در مورد شش بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده با هم مقایسه کردند.[۱۹] بر اساس نتایج این مطالعه، استفاده از روش 3D Conformal و IMRT (بیش از سه فیلد) از نظر پوشش CTV و حفظ ارگان‌های سالم بر روش AP-PA برتری داشت. Lohr، در مطالعه‌ای نشان داد که تکنیک رادیوتراپی IMRT در درمان ادجوانت آدنوکارسینوم معده نسبت به روش سه بعدی درمان دارای هموژنسیته کمتر و دوز کلی Integral dose بالاتر بود.[۲۰] V.Soyfer تکنیک درمانی سه بعدی (چهار فیلد غیر هم صفحه) را با فیلدهای قدام و خلف (AP-PA) و چهار فیلد (Box) را روی ۱۹ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده مقایسه کردند. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که در هر سه تکنیک درمانی پوشش مناسب حجم هدف وجود داشت. نخاع و کلیه‌ها در روش سه بعدی (چهار فیلد غیر هم صفحه) به طور قابل ملاحظه‌ای دوز کمتری نسبت به دو روش درمانی دیگر دریافت کردند.[۲۱] در نتیجه استفاده از تکنیک‌های سه‌بعدی درمان بر اساس CT Scan نشان داد که فیلدهای درمانی معده بر اساس مشابه‌سازی دو بعدی و استفاده از مارکرهای کلینیکی منجر به پوشش ناکافی PTV و رسیدن دوز بالاتری به ارگان‌های در معرض خطر نخاع و کلیه‌ها می‌گردد. در بررسی‌های انجام شده، این تنها مطالعه از نظر مقایسه تکنیک قراردادی POP با استفاده از سیمولاتور ساده و مارکرهای آناتومیک و مقایسه آن با استفاده از سی‌تی سیمولاتور و طراحی درمان سه بعدی در رادیوتراپی سرطان معده می‌باشد. مطالعه ما نشان داد در استفاده از روش‌های درمانی قراردادی و استفاده از مارکرهای کلینیکی در طرح درمان نه تنها پوشش ناکافی حجم درمانی به میزان ۱۰٪ مشاهده شد، بلکه باعث افزایش دوز دریافتی ارگان‌های در معرض خطر نیز خواهند شد. به علاوه استفاده از روش‌های سه بعدی (3D) طرح درمان احتمالاً با کاهش دوز ارگان‌های در معرض خطر عوارض درمان‌های کموراديوتراپی را کاهش داده و باعث تحمل بهتر بیماران می‌گردند. اگرچه پوشش بیشتر و بهتر ناحیه هدف به معنی بهتر شدن نتایج درمانی شامل کنترل موضعی و یا میزان بقای بدون بیماران نیست که برای اثبات این امر احتیاج به مطالعات بالینی بیشتر احساس می‌شود اما با استفاده از تکنیک رادیوتراپی تطبیقی سه بعدی علاوه بر امکان حفظ ارگان‌های سالم کنار حجم هدف، احتمال عوارض حاد و دیررس ناشی از رادیوتراپی کمتر خواهد شد لذا این تکنیک‌های جدید می‌توانند به انکولوژیست‌ها فرصت بالا بردن امکان تجویز دوزهای بالاتر اشعه و در نتیجه احتمال بالقوه بهبود کنترل موضعی و بقای بدون بیماری بیماران مبتلا به کانسر معده را بیشتر کند.

References

1. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-12]

3. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):187-95.
4. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):283-93.
5. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(1):1-11.
6. Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer: results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74(3):301-6.
7. Chung HT, Shakespeare TP, Wynne CJ, Lu JJ, Mukherjee RK, Back MF. Evaluation of a radiotherapy protocol based on INT0116 for completely resected gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(5):1446-53.
8. Hong T, Crowley E, Tsai H, Blake M, Napolitano B, Kachnic L. A 3-Dimensional CT-based atlas for radiation planning in gastric cancer: Target delineation and implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:S294.
9. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
10. Kassam Z, Lockwood G, O'brien C, Brierley J, Swallow C, Oza A, et al. Conformal radiotherapy in the adjuvant treatment of gastric cancer: Review of 82 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):713-9.
11. Jansen EP, Saunders MP, Boot H, Oppedijk V, Dubbelman R, Porritt B, et al. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):781-5.
12. Back MF, Premsenthil S, Wynne CJ, et al. Introducing the Intergroup 0116 protocol of adjuvant chemo-radiotherapy in gastric cancer into clinical practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*2003;15:378 –382.
13. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1279-85.
14. International Commission on Radiation Units and Measurements ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, 1999.
15. Callister MD, Martenson JA. Cancers of the gastrointestinal tract. In: Khan, Faiz M, editors. Treatment Planning in Radiation Oncology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 285-300.
16. Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T ,et al. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:301–308.
17. Hagh Azali M, Ramezani R, Davanlou M, et al. Gastric Cancer. In: Iranian Annual of National Cancer Registration Report (2006-2007). Center for Disease Control and Prvention. p. 51
18. Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer: results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74(3):301-6.
19. Hong TS, Crowley EM, Tsai HK, Blake MA, Napolitano BN, Kachnic LA, et al. A 3-Dimensional CT-based atlas for radiation planning in gastric cancer: target delineation and implications for treatment planning. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006;66(3):294.
20. Lohr F, Dobler B, Mai S, Hermann B, Tiefenbacher U, Wieland P, et al. Optimization of dose distributions for adjuvant locoregional radiotherapy of gastric cancer by IMRT. *Strahlenther Onkol* 2003;179(8):557-63.
21. Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S, Tempelhof H, Agai R, et al. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):364-9.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-12]

Tehran University Medical Journal; Vol. 68, No. 8, Nov 2010: 465-472

3-Dimentional radiotherapy *versus* conventional treatment plans for gastric cancer

Mahdi Aghili MD.[1]
Maryam Moshtaghi MD.[1*]
Farhad Samiee MD.[1]
Ebrahim Esmati MD.[1]
Mahbod Esfahani MD.[2]
Hasan Ali Nedaee PhD.[2]
Peiman Haddad MD.[1]

1- Department of Radiation Oncology, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Physics, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Radiation Oncology, Cancer Institute, P.O.Box 13145-158, Tehran, Iran.
Tel: +98-21- 61192585
email: maryam.moshtaghi@gmail.com

Received: July 24, 2010 Accepted: September 12, 2010

Abstract

***Background*:** The current standard of adjuvant management for gastric cancer after curative resection based on the results of intergroup 0116 is concurrent chemoradiation. Current guidelines for designing these challenging fields still include two-dimensional simulation with simple AP-PA parallel opposed design. However, the implementation of radiotherapy (RT) remains a concern. Our objective was to compare three-dimensional (3D) techniques to the more commonly used AP-PA technique.

***Methods*:** A total of 24 patients with stages II-IV adenocarcinoma of the stomach were treated with adjuvant postoperative chemoradiation with simple AP-PA technique, using Cobalt-60. Total radiation dose was 50.4Gy. Landmark-based fields were simulated to assess PTV coverage. For each patient, three additional radiotherapy treatment plans were generated using three-dimensional (3D) technique. The four treatment plans were then compared for target volume coverage and dose to normal tissues (liver, spinal cord, kidneys) using dose volume histogram (DVH) analysis.

***Results*:** The three-dimensional planning techniques provided 10% superior PTV coverage compared to conventional AP-PA fields ($p<0.001$). Comparative DVHs for the right kidney, left kidney and spinal cord demonstrate lower radiation doses using the 3D planning techniques ($p<0.0001$), the liver dose is higher ($p=0.03$), but is still well below liver tolerance.

Conclusion: Despite the department protocol using conventional planning, 3D radiotherapy provides 10% superior PTV coverage. It is associated with reduced radiation doses to the kidneys and spinal cord compared to AP-PA techniques with the potential to reduce treatment toxicity.

Keywords: Gastric cancer, radiotherapy, three-dimensional radiotherapy, adjuvant, chemoradiotherapy.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-12]