

ارزیابی تأثیر رادیوبیولوژیک مواد پرکننده دندان در پرتودرمانی با شدت مدوله شده در بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس

پگاه سعادت‌مند^۱، ایرج عابدی^۲، علیرضا عموحیدری^۳، احمد شانه‌ئی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به احتمال اختلال ناشی از مواد پرکننده دندان (Dental Filling Material یا DFM) در طراحی درمان سرطان نازوفارنکس، بررسی تأثیر این مواد بر احتمال کنترل تومور (Tumor control probability یا TCP) و احتمال عوارض بافت سالم (Normal tissue control probability یا NTCP) با استفاده از استخراج اطلاعات توزیع دوز حجمی (Dose volume histograms یا DVHs) تومور و اعضای حساس از سیستم طراحی درمان اندازه‌گیری شد.

روش‌ها: فرایند بهینه‌سازی دوز روش Intensity modulated radiotherapy (IMRT) با استفاده از ۷ و ۹ بیم فوتون ۶ مگاولت برای دو گروه ۱۵ نفره از بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس دارای پر شدگی دندان و فاقد آن با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess انجام شد. پس از استخراج Dose volume histogram (DVHs)، با استفاده از مدل رادیوبیولوژیک نایمیریکو واکاوی و مقایسه‌ی دز معادل یکنواخت (Equivalent uniform dose یا EUD)، TCP و NTCP انجام شد.

یافته‌ها: میانگین EUD، TCP و شاخص انطباق (Conformity index یا CI) در تومور برای تکنیک ۹ بیم فوتون کاهش معنی‌داری در بیماران دارای پر شدگی دندان نسبت به بیماران فاقد آن نشان داد، اما در شاخص همگنی (Homogeneity index یا HI) تغییر مشاهده نشد. همچنین، میانگین EUD و NTCP مندیبل در هر دو تکنیک و میانگین NTCP عصب چپ بینایی در تکنیک ۹ میدان افزایش معنی‌داری در اثر حضور DFM نشان داد. به علاوه، در چشم راست در تکنیک ۷ بیم کاهش معنی‌داری در NTCP ناشی از حضور DFM گزارش شد.

نتیجه‌گیری: تأثیر حضور مواد پرکننده دندان وابسته به زاویه‌ی بیم تابشی IMRT است و منجر به کاهش TCP تومور، افزایش NTCP و EUD در مندیبل و NTCP در عصب چپ بینایی و کاهش NTCP چشم راست می‌شود.

واژگان کلیدی: سرطان نازوفارنکس، پرتودرمانی با شدت مدوله شده، مواد پرکننده ریشه‌ی دندان، رادیوبیولوژی

ارجاع: سعادت‌مند پگاه، عابدی ایرج، عموحیدری علیرضا، شانه‌ئی احمد. ارزیابی تأثیر رادیوبیولوژیک مواد پرکننده دندان در پرتودرمانی با شدت مدوله شده در بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۳): ۱۳۶۸-۱۳۶۲

مقدمه

سرطان نازوفارنکس، یکی از سرطان‌های رایج در ناحیه‌ی سر و گردن می‌باشد. کارسینوم نازوفارنکس، یک سرطان بومی در جنوب چین و جنوب شرقی آسیا می‌باشد که میزان شیوع سالانه‌ی آن بین ۵۰-۲۰ مورد به ازای هر صد هزار نفر است (۱). همچنین، شیوع این بیماری در ایران در سال‌های ۲۰۰۹-۲۰۰۴ حدود ۰/۳۸ در صد هزار نفر اعلام شده است (۲). استفاده از پرتودرمانی با شدت مدوله شده

(Intensity modulated radiation therapy یا IMRT) به دلیل موقعیت دشوار آناتومیکی نازوفارنکس و کاهش دز بافت‌های سالم ناشی از ایجاد توزیع دز به شدت تطبیق یافته با حجم هدف برای تومورهای نازوفارنکس در حال گسترش است (۳-۷). طراحی درمان به عنوان گام مهم در پرتودرمانی سرطان با استفاده از اطلاعات چگالی الکترونی حاصل از تصاویر سی تی اسکن (Computed Tomography scan یا CT scan) انجام می‌شود (۸).

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- متخصص پرتودرمانی و آنکولوژی، بخش پرتودرمانی و آنکولوژی، بیمارستان میلاد اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shanei@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: احمد شانه‌ئی

بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس در مراحل ۲ و ۳ بیماری، دارا بودن ۳-۷ دندان پر شده برای گروه بیماران دارای پر شدگی دندان و عدم وجود هر گونه پر شدگی در گروه بیماران فاقد پر شدگی دندان بود.

معیارهای عدم ورود به مطالعه: بیماران با سابقه‌ی قبلی پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، دارای ایمپلنت دندانی و پروتز ناحیه‌ی سر، گردن و صورت به مطالعه وارد نشدند.

معیارهای خروج از مطالعه: بیماران دارای تعداد دندان پر شده‌ی کمتر از ۳ و بیشتر از ۷ از مطالعه خارج شدند.

شبیه‌سازی: بعد از این که بیماران با استفاده از یک ماسک ترموپلاست سر و گردن در وضعیت طاق باز ثابت شدند، تصاویر CT با استفاده از دستگاه Siemens 64-Slice با ضخامت ۲ میلی‌متری تهیه و به صورت الکترونیکی به سیستم طراحی درمان دستگاه ارسال گردید.

کانتورینگ و دز تجویزی: کانتورینگ حجم ماکروسکوپی تومور (Gross tumor volume یا GTV)، حجم هدف بالینی (Clinical target volume یا CTV) و OARs شامل نخاع، ساقه‌ی مغز، غدد پاروتید، کیاسما، چشم‌ها، اعصاب بینایی، حفره‌ی دهان و استخوان مندیبل بر طبق گزارش ۵۰، ۶۰ و ۸۳ کمیته‌ی بین‌المللی واحدهای تابش و اندازه‌گیری (International Commission on Radiation Units and Measurements یا ICRU)، تعیین شد. CTV₇₀ با اضافه کردن حاشیه‌ی ۵ میلی‌متری به GTV برای تجویز ۷۰ گری در ۳۳ جلسه، CTV_{59.4} با اضافه کردن حاشیه‌ی ۵ میلی‌متری به CTV₇₀ و افزودن غدد لنفاوی ۱ تا ۵ به آن، برای تجویز ۵۹/۴ گری در ۳۳ جلسه و CTV₅₄ شامل غدد لنفاوی با احتمال درگیری پایین با تجویز ۵۴ گری تعریف شدند (۱۵). به علاوه، حجم هدف در طراحی (Planning target volume یا PTV) با اضافه کردن حاشیه‌ی ۵ میلی‌متری به هر CTV در نظر گرفته شد.

فرایند بهینه‌سازی: طراحی درمان IMRT به صورت طراحی درمان معکوس (Inverse planning) با استفاده از نرم‌افزار طراحی درمان Prowess و با استفاده از تکنیک حرکت و شلیک (Step & shoot) انجام شد. این مطالعه، از دو تکنیک IMRT با ۷ بیم و زوایای ۰، ۷۵، ۱۳۰، ۱۵۵، ۲۰۵، ۲۳۰ و ۲۸۵ با ۹ بیم و فواصل زاویه‌ای مساوی ۴۰ درجه با استفاده از بیم فوتونی ۶ مگاولت استفاده شد. توزیع دز به گونه‌ای ایجاد شد که دز تجویزی حداقل ۹۵ درصد از PTV₇₀ را در برگیرد و بیشتر از ۲۰ درصد از حجم PTV₇₀ از ۱۱۰ درصد دز تجویزی تجاوز نکند. به علاوه، محدودیت دز OARs به گونه‌ای بود که در آن بیشترین دز ۴۵ گری برای نخاع، ۵۴ گری برای ساقه‌ی مغز، اعصاب بینایی و کیاسما،

حضور ساختارهای فلزی مانند مواد پرکننده دندان (Dental filling material یا DFM) به دلیل چگالی بالا، منجر به تولید آرتیفکت، نادرستی در اعداد CT (CT number)، ابهام در تشخیص مرز هندسی اعضا و در نتیجه، از دست رفتن تومور و کاهش حفظ اعضای در معرض خطر (Organs at risk یا OARs) می‌شود (۹-۱۰). این نگرانی با گسترش تکنیک IMRT متشکل از پروتوهای قدیمی، که قبل از رسیدن به تومور به طور مستقیم از DFM و ناحیه‌ی تحت تأثیر آرتیفکت عبور می‌کنند، بیشتر می‌شود (۱۱-۱۲).

با توجه به این که هدف در پرتودرمانی رسیدن دز بیشینه به تومور و سالم نگه داشتن بافت‌های سالم اطراف آن می‌باشد، ارزیابی طرح‌های درمانی با استفاده از معیارهای کمی برای پرتودرمانی، ضروری به نظر می‌رسد. امروزه، ارزیابی طرح‌های درمانی در پرتودرمانی علاوه بر بررسی توزیع سه بعدی دز و Dose volume histograms (DVH)، متکی بر تخمین مدل‌های رادیوبیولوژیک شامل Tumor control probability (TCP) و Normal tissue control probability (NTCP) می‌باشد. بنابراین، این مدل‌ها به برخی از سیستم‌های طراحی درمان جهت کمک به ارزیابی طرح‌های درمانی اضافه شده است (۱۳).

تا زمان اجرای این مطالعه، تنها یک مطالعه توسط Kim و Tome با استفاده از الگوریتم‌های کاهش آرتیفکت به ارزیابی TCP و NTCP پاروتید و نخاع پرداخته بود (۱۴)، اما NTCP برای سایر اعضای حساس محاسبه نشده بود. در این مطالعه، به دلیل اهمیت واکاوی رادیوبیولوژیک طراحی درمان از مدل رادیوبیولوژیک در دسترس و پرکاربرد نایمیرکو (Niemierko) که در سیستم طراحی درمان مورد استفاده در این مطالعه نیز وارد شده است، جهت ارزیابی اختلال ناشی از حضور DFM بر NTCP دیگر اعضای حساس در مجاورت نازوفارنکس استفاده می‌شود. محاسبه و مقایسه‌ی TCP و NTCP در این مدل، با استفاده از محاسبه‌ی توزیع یکنواخت دز معادل (Equivalent uniform dose یا EUD) که از DVH استخراج می‌شود، صورت می‌گیرد.

روش‌ها

انتخاب بیماران: این مطالعه بر روی دو گروه ۱۵ نفره از بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس در محدوده‌ی سنی ۲۳-۵۹ سال در مراحل ۲ و ۳ بیماری، صورت گرفت. تقسیم‌بندی گروه‌ها بر اساس وجود یا فقدان پر شدگی دندان انجام شد. به دلیل این که اعمال درمان‌های متعدد به دلایل اخلاقی بر روی بیماران امکان پذیر نبود، در این مطالعه، از CT scan بیماران جهت شبیه‌سازی درمانی بیمارانی که نیاز به پرتودرمانی داشتند، استفاده گردید.

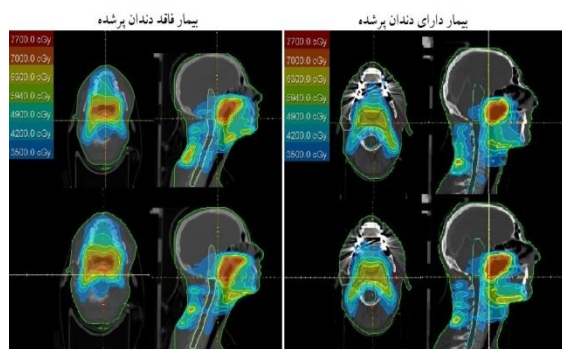
معیارهای ورود به مطالعه: معیارهای ورود به مطالعه شامل

۵۰ درصد تومور را با تابش همگن کنترل کرد و TD₅₀ دز تحمل برای عوارض ۵۰ درصد در یک بازه‌ی زمانی مشخص می‌باشد، وقتی کل عضو مورد نظر به طور یکنواخت تحت تابش قرار گیرد. مقادیر (TCD₅₀ یا a, γ₅₀, TD₅₀) مورد استفاده در این مطالعه در جدول ۱ آمده است (۱۷-۱۸).

واکاوای داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ و Independent t برای مقایسه‌ی EUD، TCP و NTCP بین دو گروه استفاده شد که P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

توزیع دز در هر دو تکنیک شامل پوشش دز تجویزی توسط PTV₇₀، PTV_{59.4} و PTV₅₄ می‌باشد؛ به طوری که محدودیت دز OARs رعایت شود. نمونه‌ای از توزیع دز معمول برای یک بیمار از هر دو گروه دز، در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. توزیع دز برای تکنیک Intensity modulated radiotherapy

(IMRT) شامل ۷ میدان (در بالا) و ۹ میدان (در پایین) در بیماران

دارای پر شدگی دندان و فاقد آن

۸ گری برای لنزها، ۷۰ گری برای مندیبل و میانگین دز ۲۶ گری برای هر یک از غدد پاروتید و ۵۰ گری برای گوش داخلی رعایت شود (۱۶-۱۵).

کیفیت طرح‌های درمان بر طبق گزارش ICRU 83، با اندازه‌گیری حجمی از PTV که ۱۰۰ درصد دز تجویزی را دریافت می‌کند و اندازه‌گیری شاخص همگنی (Homogeneity index یا HI) و تطابق (Conformity index یا CI) و بر طبق فرمول‌های زیر برای هر دو گروه محاسبه و مقایسه شد:

$$HI = \frac{(D_{2\%} - D_{98\%})}{D_{50\%}} \quad (1)$$

$$CI = \frac{V_{PTV} \times V_{TV}}{TV_{PV}^2} \quad (2)$$

به طوری که D_{2%}، D_{98%} و D_{50%} به ترتیب دز دریافت شده توسط ۲، ۹۸ و ۵۰ درصد از حجم می‌باشند. به علاوه، حجم V_{TV} درمان ایجاد شده به وسیله‌ی خطوط ایزودز، V_{PTV} حجم PTV و TV_{PV} حجم PTV درون V_{TV} است.

پس از استخراج DVHs بیماران از سیستم طراحی درمان، با استفاده از فرمول نایمیرکو بر اساس تعریف EUD پارامترهای TCP و NTCP به صورت فرمول‌های زیر، محاسبه گردید:

$$EUD = (\sum_i (v_i D_i^a))^{\frac{1}{a}} \quad (3)$$

$$TCP = \frac{1}{1 + (\frac{TCD_{50}}{EUD})^{4\gamma_{50}}} \quad (4)$$

$$NTCP = \frac{1}{1 + (\frac{TD_{50}}{EUD})^{4\gamma_{50}}} \quad (5)$$

که در آن D_i و v_i به ترتیب دز تفاضلی و کسر حجمی است که DVH استخراج شده است و a و γ₅₀ نیز پارامترهای بدون واحد برای تومور و OARs هستند که γ₅₀ شیب منحنی پاسخ دز را نیز توصیف می‌کند. به علاوه TCD₅₀، دزی است که می‌توان با آن

جدول ۱. مقایسه پوشش دوز حجم هدف کلینیکی (یا PTV) در تکنیک Intensity modulated radiotherapy (IMRT) با ۷ و ۹ بیم در بیماران دارای پر

شدگی دندان و فاقد آن

تکنیک IMRT با ۹ بیم		تکنیک IMRT با ۷ بیم		پارامتر
بیماران فاقد پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران دارای پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران فاقد پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران دارای پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	
۹۸/۳۶ ± ۱/۵۸	۹۷/۱۶ ± ۲/۳۶	۹۷/۷۷ ± ۲/۳۶	۹۷/۰۱ ± ۲/۳۹	V _{100%} (PTV ₇₀)
۹۷/۳۴ ± ۰/۸۸	۹۷/۳۱ ± ۱/۰۵	۹۷/۱۶ ± ۱/۳۸	۹۷/۰۱ ± ۰/۸۷	V _{100%} (PTV _{59.4})
۹۶/۲۹ ± ۲/۳۶	۹۵/۳۸ ± ۲/۳۹	۹۵/۳۷ ± ۲/۳۸	۹۵/۱۹ ± ۱/۸۷	V _{100%} (PTV ₅₄)
°۱/۷۹ ± ۰/۲۱	°۱/۶۱ ± ۰/۲۳	۱/۷۶ ± ۰/۳۶	۱/۹۱ ± ۰/۷۲	CI (PTV ₇₀)
۲/۶۱ ± ۰/۳۲	۲/۵۸ ± ۰/۱۶	۲/۶۹ ± ۳۸/۰۰	۲/۶۹ ± ۰/۱۶	CI (PTV _{59.4})
۰/۰۷ ± ۰/۰۳	۰/۰۸ ± ۰/۰۴	۰/۰۹ ± ۰/۰۸	۰/۰۸ ± ۰/۰۱	HI (PTV ₇₀)
۰/۲۴ ± ۰/۰۲	۰/۲۵ ± ۰/۰۲	۰/۲۶ ± ۰/۰۲	۰/۲۶ ± ۰/۰۱	HI (PTV _{59.4})

V_{100%} حجم دریافت کننده‌ی ۱۰۰ درصد دز تجویزی

*: اختلاف معنی دار بین دو گروه

IMRT: Intensity modulated radiotherapy; PTV: Planning target volume; CI: Conformity index; HI: Homogeneity index

جدول ۲. مقایسه پارامترهای رادیوبیولوژیک بین دو گروه از بیماران برای تومور و اعضای در معرض خطر

عضو مورد مطالعه (TCD ₅₀ یا a, γ ₅₀ , TD ₅₀)	پارامتر	تکنیک IMRT با ۷ میدان		تکنیک IMRT با ۹ میدان	
		بیماران دارای پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران فاقد پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران دارای پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران فاقد پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)
PTV ₇₀ (-۱۳، ۳/۲۸، ۶۱/۵۹)	EUD	۷۳۱۲/۷۷ ± ۲۹/۹۲	۷۳۴۲/۳۸ ± ۶۹/۱۷	۷۲۷۹/۵۳ ± ۹۸/۷۶	۷۳۵۴/۵۸ ± ۱۲۴/۹۶
TCP	TCP	۹۵/۸۸ ± ۰/۱۵	۹۶/۰۲ ± ۰/۳۲	۹۵/۶۹ ± ۰/۰۶	۹۶/۰۵ ± ۰/۰۶
نخاع (۷/۴، ۴، ۶۶/۵)	EUD	۳۱۱۷/۰۴ ± ۲۸۴/۱۸	۳۱۶۳/۹۸ ± ۲۷۸/۲۷	۳۲۲۴/۸۶ ± ۲۶۳/۷۵	۳۱۴۹/۲۸ ± ۲۰۴/۱۴
NTCP	NTCP	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
ساقه مغز (۷، ۳، ۶۵)	EUD	۳۷۵۰/۷۶ ± ۲۶۶/۴۲	۳۷۲۸/۰۷ ± ۲۹۵/۹۳	۳۷۸۶/۷۹ ± ۲۰۰/۹۶	۳۶۴۳/۵۴ ± ۳۱۶/۵۹
NTCP	NTCP	۰/۱۷ ± ۰/۱۰	۰/۱۷ ± ۰/۱۲	۰/۱۷ ± ۰/۰۹	۰/۱۴ ± ۰/۱۳
پاروتید چپ (۱، ۲/۲، ۲۴/۸)	EUD	۲۲۵۰/۸۲ ± ۲۶۹/۹۰	۲۲۵۸/۴۱ ± ۳۲۹/۱۵	۲۳۵۶/۵۰ ± ۲۶۲/۸۶	۲۲۷۸/۰۷ ± ۳۱۷/۹۴
NTCP	NTCP	۱۴/۵۴ ± ۱۰/۹۰	۱۶/۱۴ ± ۱۲/۳۱	۱۹/۲۰ ± ۱۰/۳۴	۱۶/۵۷ ± ۱۱/۵۹
پاروتید راست (۱، ۲/۲، ۲۴/۸)	EUD	۲۱۰۴/۸۱ ± ۶۱۱/۵۳	۲۱۴۴/۹۸ ± ۳۲۲/۴۷	۲۳۹۰/۹۷ ± ۲۰۵/۸۱	۲۲۵۳/۲۱ ± ۲۷۱/۷۶
NTCP	NTCP	۱۳/۷۹ ± ۱۱/۳۱	۱۱/۲۶ ± ۸/۱۸	۱۸/۵۴ ± ۱۱/۳۱	۱۴/۶۶ ± ۱۰/۳۰
عصب چپ بینایی (۲۵، ۳، ۶۵)	EUD	۹۶۷/۰۳ ± ۶۹۶/۴۴	۷۲۶/۰۶ ± ۵۵۷/۸۵	۱۰۰۹/۱۶ ± ۷۵/۰/۰	۱۰۰۵/۱۵ ± ۴۰۴/۵۵
NTCP	NTCP	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
عصب راست بینایی (۲۵، ۳، ۶۵)	EUD	۹۴۳/۵۴ ± ۷۳۶/۶۴	۶۴۱/۲۲ ± ۵۲۹/۶۶	۸۵۰/۹۸ ± ۶۶۶/۰۸	۵۳۸/۱۲ ± ۳۹۴/۰۱
NTCP	NTCP	± ۰/۰۱ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
کیاسما (۴، ۳، ۶۵)	EUD	۶۵۲/۲۴ ± ۵۰۷/۱۸	۷۱۲/۰۹ ± ۴۲۰/۳۳	۷۰۱/۳۷ ± ۶۴۶/۸۸	۷۹۴/۲۲ ± ۵۰۰/۸۰
NTCP	NTCP	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
چشم چپ (۵، ۲، ۶۵)	EUD	۳۱۶/۶۵ ± ۳۰۶/۶۲	۴۰۵/۷۸ ± ۳۲۶/۱۱	۲۹۶/۶۰ ± ۲۸۰/۲۴	۴۰۳/۱۷ ± ۳۵۸/۵۴
NTCP	NTCP	† ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	† ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
چشم راست (۵، ۲، ۶۵)	EUD	‡ ۳۳۹/۵۴ ± ۳۳۵/۶۸	‡ ۴۵۷/۴۶ ± ۳۸۶/۲۳	‡ ۴۶۵/۸۸ ± ۳۶۵/۰۱	‡ ۴۰۵/۲۵ ± ۳۳۹/۲۵
NTCP	NTCP	‡ ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	‡ ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	‡ ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	‡ ۰/۰۰ ± ۰/۰۰
لنز چپ (۳، ۱، ۱۸)	EUD	۲۱۳/۳۵ ± ۱۵۸/۲۷	۲۳۹/۵۵ ± ۲۲۱/۳۱	۱۹۱/۱۱ ± ۱۵۴/۶۷	۲۹۳/۳۹ ± ۲۲۹/۷۶
NTCP	NTCP	۰/۳۹ ± ۰/۱۶	۰/۰۲ ± ۰/۰۱	۰/۵۶ ± ۰/۱۶	۰/۰۱ ± ۰/۰۰
لنز راست (۳، ۱، ۱۸)	EUD	۲۱۹/۴۳ ± ۲۲۵/۳۸	۲۵۱/۲۹ ± ۲۳۶/۶۵	۳۸۷/۰۳ ± ۲۶۰/۳۶	۲۴۱/۱۸ ± ۲۲۸/۱۸
NTCP	NTCP	۰/۰۷ ± ۰/۰۳	۰/۰۴ ± ۰/۰۲	۰/۰۶ ± ۰/۰۲	۰/۰۲ ± ۰/۰۱
مندیبل (۱۴، ۴، ۷۲)	EUD	‡ ۵۱۸/۵۸ ± ۳۰۱/۴۹	‡ ۴۸۵۴/۲۹ ± ۲۹۴/۷۷	‡ ۵۱۳۷/۱۳ ± ۳۹۹/۸۴	‡ ۴۸۸۹/۶۷ ± ۲۷۶/۷۷
NTCP	NTCP	‡ ۰/۵۸ ± ۰/۴۵	‡ ۲۶/۰۰ ± ۰/۲۷	‡ ۰/۶۶ ± ۰/۴۸	‡ ۰/۳۱ ± ۰/۲۹
حفره دهان (۱۰، ۲، ۶۸)	EUD	۵۱۴۱/۳۳ ± ۳۲۷/۷۲	۵۲۱۴/۴۳ ± ۲۲۹/۹۷	۵۱۳۸/۷۳ ± ۳۱۱/۲۵	۵۱۷۵/۱۴ ± ۲۳۶/۲۸
NTCP	NTCP	۱۰/۳۵ ± ۴/۴۲	۱۰/۳۱ ± ۴/۴۳	۱۰/۲۴ ± ۴/۴۷	۱۰/۴۴ ± ۳/۵۲

از علائم *، **، †، ‡، §، ¶، ††، ‡‡، §§، ¶¶ و ††† برای مشخص کردن معنی داری آماری بین گروه‌ها استفاده شده است.

IMRT: Intensity modulated radiotherapy; EUD: Equivalent uniform dose; TCP: Tumor control probability; NTCP: Normal tissue control probability

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، میانگین EUD و TCP در تکنیک IMRT با ۹ بیم به ترتیب با مقادیر ۷۲۷۹/۵۳ ± ۹۸/۷۶ سانتی‌گری و ۹۵/۶۹ ± ۰/۰۶ درصد در بیماران دارای پر شدگی دندان و ۱۲۴/۹۶ ± ۷۳۵۴/۵۸ سانتی‌گری و ۹۶/۰۵ ± ۰/۰۶ درصد در بیماران فاقد پر شدگی، کاهش معنی‌داری در پارامتر TCP (P = ۰/۰۳۱) برای بیماران دارای پر شدگی نشان داد، اما در تکنیک ۷ بیم، این کاهش معنی‌دار گزارش نشد.

همچنین حضور DFM منجر به افزایش در میانگین EUD و NTCP هر دو پاروتید در تکنیک ۹ بیم و پاروتید راست در تکنیک ۷ بیم شد. مقدار میانگین EUD و NTCP ساقه مغز در بیماران

مقایسه پوشش دز PTVs بین دو گروه با استفاده از تکنیک IMRT با ۷ و ۹ بیم در جدول ۲ آمده است. بر طبق جدول ۲، وجود مواد پرکننده دندان، منجر به کاهش V_{100%} در همه PTVs و در هر دو تکنیک شد، اما این کاهش معنی‌دار نبود. به علاوه، HI و CI با استفاده از فرمول‌های ۱ و ۲ محاسبه شد. پارامتر CI فقط در تکنیک ۹ بیم کاهش معنی‌داری برای PTV₇₀ از مقدار ۰/۲۱ ± ۱/۷۹ به ۰/۲۳ ± ۱/۶۱ در اثر حضور مواد پرکننده دندان نشان داد، اما HI تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشت.

همچنین، جدول ۲ مقایسه‌ی بین پارامترهای EUD، TCP و NTCP بین دو گروه از بیماران را با استفاده از مدل نایمیرکو نشان می‌دهد.

تصاویر CT مگا ولتاژ که یک روش کارآمد برای اصلاح آرتیفکت ناشی از مواد با چگالی بالا است، ندارند (۱۹). بنابراین، به منظور ارزیابی دقیق بالینی تأثیر این آرتیفکت‌ها، مقایسه‌ی نتایج بین گروه بیماران دارای پرشدگی دندان و فاقد پرشدگی نیاز است.

در این مطالعه، اختلال ناشی از حضور آرتیفکت ایجاد شده در اثر DFM بین دو گروه با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess بررسی شد. لازم به ذکر است که بررسی میزان اختلال ناشی از چگالی بالای مواد پرکننده دندان به طور دقیق با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess امکان پذیر نبود؛ چرا که این مواد، دارای چگالی تقریبی ۱۳-۱۲ گرم/سانتی‌متر مکعب می‌باشد؛ در حالی که سیستم طراحی درمان Prowess در عدد CT برابر با ۳۰۹۵ (چگالی تقریبی ۴ گرم/سانتی‌متر مکعب) اشیاع می‌شود. بنابراین، اندازه‌گیری دقیق میزان اختلال ناشی از ماده‌ی آمالگام به تنهایی نیازمند استفاده از روش‌های تجربی و یا استفاده از سیستم طراحی درمان دارای محدوده‌ی گسترده‌ی اعداد CT می‌باشد که با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess امکان پذیر نبود و این موضوع از اهداف این مطالعه خارج است.

با این وجود، سیستم طراحی درمان Prowess نسبت به سیستم طراحی درمان رایج TiGRT دارای محدوده‌ی وسیع‌تری برای عدد CT می‌باشد و این امر به صحت نتایج کمک می‌کند.

مطالعه‌ی Kim و Tome، افزایش ۱/۱ و ۰/۸ درصد به ترتیب در NTCP غدد پاروتید و نخاع در اثر حضور آرتیفکت فلزات در IMRT تومورهای سر و گردن را گزارش کرد، اما نتایج این مطالعه، افزایشی در NTCP نخاع نشان نداد و افزایش در NTCP پاروتید در تکنیک ۹ بیم در هر دو پاروتید تا ۳/۸۸ درصد و افزایش در تکنیک ۷ بیم تا ۲/۵۳ درصد در پاروتید راست مشاهده شد. همچنین، نتایج این مطالعه نشان داد حضور مواد پرکننده دندان به کاهش معنی‌دار ۰/۳۶ درصد در TCP حجم هدف بالینی در مقایسه با کاهش ۰/۶ درصد گزارش شده توسط Kim و Tome منجر می‌شود. لازم به ذکر است در مورد تفاوت اعداد گزارش شده در این مطالعه با نتایج مطالعه‌ی Kim و Tome، بایستی این نکته ذکر شود که در مطالعه‌ی Kim، از روشی برای کاهش آرتیفکت استفاده شده است که به طور تقریبی شرایط بدون آرتیفکت فراهم شود؛ در صورتی که در این مطالعه، به منظور ارزیابی دقیق بالینی از گروه بیماران فاقد هر گونه پرشدگی و آرتیفکت برای مقایسه استفاده شد.

همچنین، در مطالعه‌ی دیگری که توسط Webster و همکاران انجام شده بود، گزارش شده است که اختلال ناشی از حضور آرتیفکت دندانی در پرتودرمانی سر و گردن، در عضو هدف پاروتید و حجم هدف بالینی با استفاده از جداول CT به چگالی تعمیم یافته و با استفاده از اصلاح دستی چگالی، کاهش یافت. با وجود این که اختلال ارزیابی دزیمتریک ناشی از

دارای پرشدگی دندان بیشتر از بیماران فاقد پرشدگی دندان بود، اما این تفاوت معنی‌دار گزارش نشد. به علاوه افزایش معنی‌داری ($P = 0/035$) در مقدار میانگین EUD عصب بینایی چپ در اثر حضور مواد پرکننده دندان در تکنیک ۹ بیم، با مقادیر $1009/16 \pm 750/00$ و $404/55 \pm 605/15$ سانتی‌گری به ترتیب در بیماران دارای پرشدگی و فاقد آن گزارش شد. اگر چه NTCP عصب بینایی راست در تکنیک ۹ میدان تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری ($P = 0/035$) بین دو گروه نشان داد، اما این تفاوت تا دو رقم اعشار مشاهده نمی‌شد و از لحاظ کلینیکی نگرانی ایجاد نمی‌کند.

میانگین EUD و NTCP در کیاسما و چشم‌ها در بیماران دارای پرشدگی دندان نسبت به بیماران فاقد آن کمتر گزارش شد، اما فقط چشم راست در تکنیک ۷ میدان، با میانگین EUD $339/54 \pm 335/68$ و $386/23 \pm 457/46$ سانتی‌گری به ترتیب در بیماران دارای پرشدگی دندان و فاقد آن از لحاظ آماری معنی‌دار گزارش گردید ($P = 0/044$). به علاوه، در لنزها و حفره‌ی دهان نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

میانگین NTCP مندیبل، افزایش معنی‌دار ($P = 0/032$) از $0/26 \pm 0/27$ درصد به $0/45 \pm 0/58$ درصد با تکنیک ۷ بیم و افزایش معنی‌دار ($P = 0/020$) از مقدار $0/29 \pm 0/31$ درصد به $0/48 \pm 0/66$ درصد با تکنیک ۹ بیم، در اثر DFM نشان داد. این افزایش در پارامتر EUD مندیبل نیز معنی‌دار گزارش شد ($P = 0/027$).

بحث

نگرانی ناشی از حضور ماده‌ی پرکننده دندان با چگالی بالا به دلیل ایجاد آرتیفکت ناشی از این مواد در تصاویر CT، ممکن است علاوه بر اختلال در تشخیص مرزهای هندسی تومور و اعضای حیاتی، عدد CT و در نتیجه چگالی بافت‌های اطراف را تغییر دهد. در نتیجه، بررسی میزان اختلال ناشی از حضور این مواد در تکنیک IMRT با پرتوهای قدامی که به طور مستقیم از این مواد و آرتیفکت‌های اطراف عبور می‌کند، ضروری به نظر می‌رسد.

برای کاهش اثرات مواد پرکننده دندان، استفاده از بیم با زوایایی توصیه می‌شود که به طور مستقیم از مواد پرکننده دندان با چگالی بالا عبور نکنند، اما این امر، ممکن است به صورت چشم‌گیری منجر به ایجاد نتایج ضعیف از لحاظ پوشش هدف و حفاظت از OARs در طراحی درمان IMRT شود (۱۹). از سوی دیگر، استفاده از روش‌های کاهش آرتیفکت با استفاده از فیلترهای موجود در دستگاه CT اسکن و الگوریتم‌های موجود در سیستم طراحی درمان برای از بین بردن کامل آرتیفکت‌ها کافی نیست (۱۱).

همچنین، بسیاری از مراکز امکانات لازم را برای استفاده از

این وجود، این نکته ضروری است که تأثیر این مواد با توجه به وابستگی به زوایای میدان به کار برده شده، بایستی قبل از اعمال هر تکنیک سنجیده شود تا ضمن برآورده شدن هدف درمان و در نظر گرفتن محدودیت اعضا، زوایای بهینه با کمترین تأثیر ناشی از مواد پرکننده دندان به کار گرفته شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی طرح ۳۹۶۸۹۱ می‌باشد که توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد حمایت مالی قرار گرفته است. بدین وسیله، از حمایت‌های معاونت پژوهش و فن‌آوری این دانشگاه و مدیریت بیمارستان میلاد اصفهان جهت همکاری در اجرای مطالعه، سپاسگزاری می‌گردد.

اختلال مواد دندانی در مطالعات متعددی در نظر گرفته شده است، بررسی پارامترهای رادیوبیولوژیک فقط در مطالعات پیش‌گفته وجود داشت که در آن‌ها ارزیابی بسیاری از اعضای بحرانی اطراف تومور در ناحیه‌ی سر و گردن در نظر گرفته نشده است. بررسی سایر اعضای بحرانی در این مطالعه، افزایش معنی‌داری در EUD و NTCP اعضای مندیبل در هر دو تکنیک IMRT و عصب چپ بینایی در تکنیک ۹ بیم و کاهش معنی‌دار در چشم راست در تکنیک ۷ بیم را نشان داد.

با توجه به تفاوت نتایج در دو تکنیک ۷ و ۹ میدان IMRT، می‌توان نتیجه گرفت که میزان تأثیر مواد پرکننده‌ی دندان با زوایای تکنیک IMRT مرتبط است. به علاوه، به دلیل کوچک بودن اندازه‌ی پرکنندگی دندان، انتظار می‌رود در اعضای بزرگ همچون مندیبل، تأثیر این مواد بیشتر نمایان باشد، اما در اعضای کوچک نتایج معنی‌داری گزارش نشد. با

References

- Zhang LL, Zhou GQ, Li YY, Tang LL, Mao YP, Lin AH, et al. Combined prognostic value of pretreatment anemia and cervical node necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: A large-scale retrospective study. *Cancer Med* 2017; 6(12): 2822-31.
- Safavi A, Raad N, Raad N, Ghorbani J. Epidemiology of nasopharyngeal cancers in Iran: A 6-year report. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(10): 4447-50.
- Zhang L, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Mai HQ. Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 37-52.
- Tham IW, Hee SW, Yeo RM, Salleh PB, Lee J, Tan TW, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy-the national cancer centre singapore experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1481-6.
- Kamomae T, Itoh Y, Okudaira K, Nakaya T, Tomida M, Miyake Y, et al. Dosimetric impact of dental metallic crown on intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy for head and neck cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2016; 17(1): 234-45.
- Lin YW, Chen CC, Lin LC, Lee SP. The impact of reduced-volume, intensity-modulated radiation therapy on disease control in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125283.
- Zhang MX, Li J, Shen GP, Zou X, Xu JJ, Jiang R, et al. Intensity-modulated radiotherapy prolongs the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional two-dimensional radiotherapy: A 10-year experience with a large cohort and long follow-up. *Eur J Cancer* 2015; 51(17): 2587-95.
- Bazalova M, Beaulieu L, Palefsky S, Verhaegena F. Correction of CT artifacts and its influence on Monte Carlo dose calculations. *Med Phys* 2007; 34(6): 2119-32.
- Richard P, Sandison G, Dang Q, Johnson B, Wong T, Parvathaneni U. Dental amalgam artifact: Adverse impact on tumor visualization and proton beam treatment planning in oral and oropharyngeal cancers. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5(6): e583-e588.
- Shimamoto H, Sumida I, Kakimoto N, Marutani K, Okahata R, Usami A, et al. Evaluation of the scatter doses in the direction of the buccal mucosa from dental metals. *J Appl Clin Med Phys* 2015; 16(3): 5374.
- Asena A. Dosimetry in the vicinity of high-density materials in radiotherapy [PhD Thesis]. Brisbane, Australia: Queensland University of Technology; 2017.
- Webster GJ, Rowbottom CG, Mackay RI. Evaluation of the impact of dental artefacts on intensity-modulated radiotherapy planning for the head and neck. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 553-8.
- Wang H, Cooper BT, Schiff P, Sanfilippo NJ, Wu SP, Hu KS, et al. Dosimetric assessment of tumor control probability in intensity and volumetric modulated radiotherapy plans. *Br J Radiol* 2018; 20180471. [Epub ahead of print].
- Kim Y, Tome WA. On the radiobiological impact of metal artifacts in head-and-neck IMRT in terms of tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP). *Med Biol Eng Comput* 2007; 45(11): 1045-51.
- Lee N, Kramer A, Xia P. RTOG 0225: a phase II study of intensity modulated radiation therapy (IMRT)+/- chemotherapy for nasopharyngeal cancer. Philadelphia, PA: Radiation Therapy Oncology Group; 2003.
- Chen BB, Huang SM, Xiao WW, Sun WZ, Liu MZ, Lu TX, et al. Prospective matched study on comparison of volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Dosimetry, delivery efficiency and outcomes. *J Cancer* 2018; 9(6): 978-86.
- Lee TF, Ting HM, Chao PJ, Fang FM. Dual arc volumetric-modulated arc radiotherapy (VMAT) of nasopharyngeal carcinomas: A simultaneous integrated boost treatment plan comparison with intensity-modulated radiotherapies and single arc VMAT. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24(3): 196-207.
- Gay HA, Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Phys Med* 2007; 23(3-4): 115-25.
- Schreiner LJ, Rogers M, Salomons G, Kerr A. Metal artifact suppression in megavoltage computed tomography. *SPIE* 2005; 5745: 637-45.

The Radiobiological Impact of Dental Root Filling Material in Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

Pegah Saadatmand¹, Iraj Abedi², Alireza Amouheidari³, Ahmad Shanei⁴

Original Article

Abstract

Background: Regarding the possibility of perturbation due to the presence of dental root filling material (DFM) in treatment planning of patients with nasopharyngeal cancer, we aimed to evaluate the impact of this material on tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) using dose volume histograms (DVHs) of tumor and organ at risks, measured via treatment planning system.

Methods: The optimization process of two intensity modulated radiotherapy (IMRT) techniques was performed by means of Prowess treatment planning system using 7- and 9-field 6-MV photons in two groups of 15 patients with nasopharyngeal cancer, with a difference in the presence or absence of DFM. After preparing DVHs, analysis and comparing of equivalent uniform dose (EUD), TCP, and NTCP were performed using Niemierko's equivalent.

Findings: In 9-field IMRT, there was statically significant decrease in mean EUD, TCP, and conformity index (CI) of tumor in patients with DFM; but there was no significant differences in homogeneity index (HI). Moreover, due to presence of DFM, there was statically significant increase in mean EUD and NTCP of mandible in both 7- and 9-field techniques, and in NTCP of left optic nerve in 9-field IMRT. Although for right eye, there was a statically significant decrease in NTCP by 7-field IMRT technique, due to presence of DFM.

Conclusion: The effect of the presence of DFM on IMRT depends on field angles, and leads to significant decrease in TCP target volume, significant increase in NTCP of and EUD mandible and NTCP of left optic nerve, and significant decrease in NTCP of right eye.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, Radiotherapy, intensity-modulated, Root canal filling materials, Radiobiology

Citation: Saadatmand P, Abedi I, Amouheidari A, Shanei A. **The Radiobiological Impact of Dental Root Filling Material in Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(503): 1362-8.

1- MSc Student, Department of Medical Physics and Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Physics and Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Radiation Oncologist, Department of Radiation-Oncology, Milad Hospital, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Ahmad Shanei, Email: shanei@med.mui.ac.ir