

مقایسه عملکرد الگوریتم‌های Monte-Carlo و Collapsed Cone بکار رفته در سیستم طراحی درمان MONACO در پیش بینی عوارض قلبی و ریوی حاصل از پرتو درمانی سرطان پستان چپ

احمد زینالی^۱، نیلوفر کارگر^{۲*}

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۱۱/۱۹ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۰۹/۱۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: هدف از این مطالعه، ارزیابی عملکرد الگوریتم‌های محاسبه دوز بکار رفته در سیستم طراحی درمان موناکو برای پیش‌بینی عوارض قلبی و ریوی ناشی از پرتو درمانی پستان چپ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: توزیع دوز سه بعدی ۲۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان چپ توسط دو الگوریتم محاسبه دوز CC و MC با مانیتور یونیت یکسان تهیه شد. عوارض قلبی-ریوی ناشی از پرتو درمانی در این بیماران توسط مدل‌های رادیوبیولوژیکی مختلف و همچنین پارامترهای مختلف استخراج شده از مطالعات گذشته با به‌کارگیری نرم افزار متلب مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه محاسبه دوز MC به عنوان داده‌های معیار در نظر گرفته شده است. برای مقایسه آماری نتایج به دست آمده از الگوریتم‌ها، آزمون ناپارامتری فریدمن و همچنین آزمون Wilcoxon استفاده شد.

یافته‌ها: برای هر دو الگوریتم محاسبه دوز مقدار TCP به طور قابل قبولی تخمین زده شد که مقدار آن با پارامتر یکسان برای مدل Poisson بیشتر از مدل Niemierko است. اختلاف NTCP برای الگوریتم‌های CC و MC برای پنومونیت ریه، پریکاردیت و مرگ و میر قلبی، توسط اکثر مجموعه پارامترها از نظر آماری معنادار نیست.

بحث و نتیجه‌گیری: هر دو الگوریتم محاسبه دوز مقدار TCP را مقدار قابل قبولی تخمین زده‌اند و NTCP محاسبه شده توسط این دو الگوریتم به مقدار NTCP مورد انتظار نزدیک است. مقدار به دست آمده برای TCP، NTCP به پارامترهای رادیوبیولوژیکی استفاده شده در فرمول ریاضی و مقدار دوز استخراج شده از الگوریتم‌های محاسبه دوز بستگی دارد.

کلیدواژه: سیستم طراحی درمان، سرطان پستان، الگوریتم محاسبه دوز، احتمال عوارض بافت نرمال (NTCP)، احتمال کنترل تومور (TCP)

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره هفتم، ص ۵۷۱-۵۵۸، مهر ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۴۱۳۳۴۳۸۷۳۳

Email: niloofaaar.kgr@gmail.com

مقدمه

با توجه به اینکه هدف نهایی از پرتو درمانی ارائه دوز بیشینه به بافت هدف و در عین حال به حداقل رساندن عوارض بافت‌های طبیعی ناشی از پرتوگیری می‌باشد، لذا رژیم‌های پرتو درمانی با هدف بهینه سازی روش‌های درمانی اجرا می‌شوند (۳).

در مراکز رادیوتراپی از سیستم‌های مختلف طراحی درمان^۱ (TPS) برای محاسبه و تحویل دوز به تومور استفاده می‌شود که از الگوریتم‌های محاسباتی مختلف شامل الگوریتم‌های مبتنی بر

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در بین زنان محسوب می‌شود. پرتو درمانی^۲ (RT) برای بیماران ماستکتومی^۴ شده یکی از رایج‌ترین روش‌های درمانی محسوب می‌شود زیرا سرعت عود در ناحیه مورد نظر را کاهش می‌دهد، همچنین پرتو درمانی با کنترل بهتر تومور^۵ و بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌ویژه نوع تهاجمی^۶ آنرا افزایش می‌دهد (۱، ۲). علاوه بر این،

^۱ گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
^۲ گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ Radiation Therapy

^۴ Mastectomy

^۵ Tumor Control

^۶ Invasive

^۷ Treatment Planning System

منحنی‌های دوز حجمی (DVH)، استخراج می‌شوند که تابع الگوریتم‌های محاسبه دوز بوده و با تغییر الگوریتم‌های محاسبه دوز، با مقادیر متفاوتی از NTCP و TCP مواجه می‌شویم که هدف از انجام این مطالعه، بررسی عملکرد الگوریتم‌های مختلف محاسبه دوز در دستیابی به NTCP و TCP بهینه می‌باشد (۱۳). مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر نشان می‌دهد که الگوریتم‌های مبتنی بر مونت کارلو در محاسبه دوز به‌ویژه در محیط‌های ناهمگن از دقت و عملکرد بالایی برخوردار هستند. بنابراین با انتخاب روش مونت کارلو به عنوان روش استاندارد طلایی، ضمن ارزیابی عملکرد الگوریتم‌های مختلف سیستم‌های طراحی درمان، می‌توان نسبت به محاسبه و تخمین NTCP و TCP نیز ارزیابی دقیق‌تری به عمل آورد (۴، ۱۴). مقادیر NTCP و TCP، مقادیر تقریبی هستند که با استفاده از برخی روابط ریاضی که رابطه‌ی بین دوز و پارامترهای مستخرج از مدل‌های رادیوبیولوژیکی به دست آمده از نتایج مطالعات تجربی محققان را به هم مرتبط کرده‌اند، محاسبه و تخمین زده می‌شوند (۵، ۱۳). بر این اساس دقت در تخمین مقادیر NTCP و TCP از یک سو تابع دقت الگوریتم‌های محاسبه دوز در تعیین دوز بوده و از سوی دیگر تابع پارامترهای بیولوژیکی خواهد بود (۱۰، ۱۵).

نیلسن و همکارانش در سال ۲۰۱۱ برای شش الگوریتم محاسبه دوز مختلف برای درمان^{۱۰} NSCLC، مقادیر NTCP و پارامترهای دزیمتریک را محاسبه کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که مقادیر NTCP محاسبه شده در بیماران مورد نظر، به پارامترهای دزیمتریکی همچون دوز میانگین (D_{mean}) و V_{20} که معمولاً در کلینیک برای ارزیابی طرح درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند، حساس‌تر هستند. علاوه بر این، مقادیر NTCP محاسبه شده توسط دو مجموعه پارامتر بیولوژیکی مختلف برای هر الگوریتم محاسبه دوز، نیز اختلاف زیادی را نشان می‌دهد. این مطالعه تأثیر همزمان مقادیر دوز حاصل از الگوریتم‌های مختلف محاسبه دوز و همچنین پارامترهای بیولوژیکی را، در تخمین NTCP نشان می‌دهد (۱۶).

در مطالعه دیگری که توسط Bufacchi و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام شد، الگوریتم^{۱۱} PBC با الگوریتم^{۱۲} AAA به همراه مدل‌ها و پارامترهای مختلف بیولوژیکی برای تخمین مقدار NTCP با هم مقایسه شدند. ۸۰ طرح درمانی برای ۴ تومور مختلف (سرطان پستان چپ، سرگردن، پروستات و NSCLC) با این دو الگوریتم مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه این مطالعه نشان داد که الگوریتم‌های

تصحیح^۱، مبتنی بر مدل^۲ و مبتنی بر مونت کارلو^۳ و مبتنی بر مدل‌های بیولوژیکی^۴ استفاده می‌گردد.

ورود نسل‌های جدید سیستم‌های طراحی درمان که از الگوریتم‌های متنوعی جهت محاسبه دوز بهره می‌برند، مداخله و تأثیرگذاری کاربران را در تحویل دوز دقیق‌تر و همچنین ارزیابی مطلوب توزیع دوز در حجم تحت تابش را امکان پذیر کرده است. در کنار توسعه سیستم‌های طراحی درمان و به کارگیری الگوریتم‌های پیشرفته جهت محاسبه دوز، ناپایداری تعادل الکترونی در مرزهای بافت‌های مختلف به‌ویژه در محیط‌های ناهمگن، باعث می‌شود تا بیشتر الگوریتم‌های محاسبه دوز با یک عدم اطمینان و خطای محاسباتی مواجه می‌شوند (۴، ۵). به عنوان نمونه در رادیوتراپی ناحیه قفسه سینه^۵، وجود تنوع بافتی همچون ریه، چربی، عضله و استخوان به دلیل بحث عدم تعادل الکترونی در مرز بافت‌های ناهمگن، بیشتر الگوریتم‌های محاسبه دوز سیستم‌های طراحی درمان با مشکل فوق مواجه هستند و امکان خطای محاسبه دقیق دوز و پیش بینی عوارض احتمالی بافت‌های در معرض خطر^۶ (OAR) وجود دارد. از آنجایی که شاخص‌های دزیمتریک و اطلاعات مستخرج از داده‌های توزیع دوز حجمی^۷ (DVH) در ارزیابی پاسخ بیولوژیکی تومور و اندام‌های در خطر کافی نمی‌باشد لذا بهتر است به دنبال شاخص‌های دیگری برای پیش بینی عوارض ناشی از پرتوگیری بافت‌ها در کنار شاخص‌های دزیمتریک بود که بر همین اساس گزارش شماره ۱۶۶ انجمن فیزیکی‌دانان پزشکی آمریکا (TG166-AAPM) استفاده از شاخص‌های دزیمتریک در کنار شاخص‌های بیولوژیکی جهت دستیابی بهتر به اهداف کلینیکی (RT) را یاد آور شده است (۶).

مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر بروز عوارض ریوی، بیماری‌های قلبی و عروقی و نهایتاً مرگ ناشی از عوارض قلبی را متعاقب پرتودرمانی ناحیه پستان در بیماران نشان می‌دهد (۷-۱۰). بنابراین در کنار داده‌های دزیمتریک حاصل از الگوریتم‌های محاسبه دوز، استفاده از کمیت‌های رادیوبیولوژیکی از جمله^۸ NTCP و^۹ TCP برای تضمین کیفیت درمان مفید بوده و در شناسایی یک برنامه بهینه که عوارض جانبی ناشی از پرتو را در بیماران به حداقل برساند، کمک کننده خواهد بود (۱۱، ۱۲).

برای محاسبه NTCP و TCP، پارامترهای متفاوتی از جمله پارامترهای بیولوژیکی و دوز نقش دارند. مقادیر دوز از داده‌های

⁷ Dose Volume Histogram

⁸ Normal Tissue Complication Probability

⁹ Tumor Control Probability

¹⁰ Non-small-cell lung carcinoma

¹¹ Pencil Beam Convolution

¹² Anisotropic Analytical Algorithm

¹ Correction Based

² Model Based

³ Monte Carlo Based

⁴ Biological model based

⁵ Thorax

⁶ Organ at Risks

3D-CRT با شتابدهنده Elekta 6/18 MV و دوز کلی 50 Gy در طی 25 جلسه (2 Gy در هر جلسه) درمان شده بودند.

طرح‌های درمانی و الگوریتم‌های محاسبه دوز:

برای همه بیماران، سی تی اسکن (Computed Tomography, Simence) در پوزیشن درمانی با ضخامت اسلایس‌های (۳ میلی متر) انجام گردید. سپس فایل تصاویر با فرمت DICOM وارد سیستم طراحی درمان Monaco (version 5.11.03, Crawley, UK) شد. در مرحله بعد، حجم‌های هدف مطابق با گزارش شماره ۵۰ کمیسیون بین‌المللی واحدهای تابش و اندازه‌گیری (ICRU 50) تعریف شده است. حجم تومور قابل رویت (GTV) براساس تصویر برداری و یافته‌های بالینی زیر نظر پزشک متخصص رادیولوژی تعیین شد. هدف بالینی مربوطه (CTV) با توجه به ارزیابی بالینی با گسترش GTV به دست آمد و در انتها Tumor Bed با گسترش CTV با حاشیه (margin) ۷ میلی متر به عنوان PTV تعیین گردید. سپس طرح‌های درمانی برای دو الگوریتم محاسبه دوز تجاری (Collapse cone) (CC) و (Monte Carlo) تهیه گردید. پس از تجویز دوز (۲۰۰ cGy/Fr) توسط پزشک متخصص، محاسبه دوز برای هر یک از الگوریتم‌های محاسبه دوز CC و MC انجام گردید و هیستوگرام دوز حجمی (DVH) برای هر بیمار توسط این الگوریتم‌ها استخراج شد.

محاسبه TCP و NTCP:

در این مطالعه NTCP براساس دوز رسیده به بافت‌های در معرض خطر (OAR) شامل قلب و ریه و محاسبات TCP براساس دوز دریافتی بافت تومورال (PTV) برای الگوریتم‌های مختلف محاسبه دوز تعیین گردید. برای تعیین NTCP از دو مدل LKB و RS و برای تعیین TCP از دو مدل Poisson و Niemierko استفاده شد. بدین منظور، هیستوگرام‌های دوز حجمی جزئی differential (dDVH) با اندازه‌گیری cm^{-1} و cGy dose bin ۰.۲۵، برای ناحیه PTV و ارگان‌های در خطر شامل قلب و ریه از داده‌های سیستم TPS استخراج شد. سپس داده‌های به دست آمده از سیستم طراحی درمان به همراه مدل‌های ریاضی و پارامترهای مربوطه که در مطالعات متعدد جهت پیش‌بینی رفتار بیولوژیک بافت‌های مختلف در برابر پرتو استخراج شده‌اند در محیط Matlab (MATLAB-Rb 2018) که در این تحقیق توسعه داده شده است (developed) وارد گردید و مقادیر NTCP و TCP برای تک تک بیماران به دست آمد.

برای محاسبه NTCP و TCP یک کد Home Made در محیط Matlab (MATLAB-Rb 2018) نوشته شد تا داده‌های مورد نیاز استخراج شده از سیستم طراحی درمان به آن وارد شود و توسط فرمول‌های ریاضی زیر محاسبات صورت پذیرد.

مختلف برای نواحی مختلف درمانی به صورت مختلف عمل می‌کنند همچنین NTCP به شدت توسط تغییر مقادیر پارامترهای رادیوبیولوژیکی تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۴).

دو مطالعه توسط آقای Chaikh و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام شده است که در یکی از این مطالعه‌ها، ۱۲ بیمار مبتلا به سرطان ریه و دو الگوریتم محاسبه دوز مختلف مورد مقایسه قرار گرفته و از مدل‌ها و پارامترهای بیولوژیکی مختلف برای محاسبه عوارض ریوی توسط NTCP استفاده کرده است. این مطالعه نشان می‌دهد که با انتخاب پارامترهای بیولوژیکی مختلف، اختلاف مقدار محاسبه شده NTCP به ۲۰ درصد می‌رسد که نشان می‌دهد، دقت در انتخاب مدل‌ها و پارامترهای بیولوژیکی بسیار حائز اهمیت بوده و باعث تخمین دقیق‌تر NTCP می‌شود. در مطالعه دوم که نتایج آن در مقاله مروری در همان سال چاپ شده است، نیز نشان داده شده که انتخاب پارامترهای رادیوبیولوژیکی در تخمین دقیق احتمال عوارض بافت سالم (NTCP) و احتمال کنترل تومور (TCP) در کنار به کارگیری الگوریتم‌های دقیق محاسبه دوز به نتایج قابل قبولی ختم می‌شود.

بررسی مطالعات متعدد که در سال‌های اخیر توسط محققان انجام شده است نشان می‌دهد که پیش‌بینی عوارض بافت‌های نرمال با هدف کنترل بهتر تومور که توسط شاخص‌های NTCP و TCP قابل ارائه می‌باشند، مستلزم انتخاب پارامترهایی است که از دقت بالایی برخوردار باشند. این پارامترها شامل پارامترهای دزیمتریک و پارامترهای بیولوژیک می‌باشند (۱۷). وجود ناهمگنی‌های بافتی و عدم تعادل الکترونی در مرزهای بافتی که در نواحی قفسه سینه مشاهده می‌شود، لزوم به کارگیری الگوریتم‌های محاسبه دوز دقیق در پرتودرمانی ناحیه قفسه سینه و پستان را بیش از پیش یادآور می‌شود، همچنین انتخاب پارامترهای بیولوژیکی مناسب که بتوانند مدل بیولوژیکی پاسخ تومور به پرتو را به نحو مطلوبی انعکاس دهند نیز در محاسبه و تخمین NTCP و TCP مؤثر خواهد بود (۱۴، ۱۸، ۱۹). به این اساس و با توجه به حجم اندک مطالعاتی که همزمان به هر دو عامل مؤثر در تخمین NTCP و TCP پرداخته است، باعث گردید تا این مطالعه با هدف پیش‌بینی عوارض قلبی-ریوی ناشی از پرتو درمانی پستان چپ با به کارگیری مدل‌ها و پارامترهای بیولوژیکی دقیق و همچنین الگوریتم‌های محاسبه دوز مختلف انجام گردد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۲۱ بیمار زن با سرطان پستان چپ که ماستکتومی شده‌اند مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران با دو میدان تانژانسیل (تصویر ۱) توسط پرتودرمانی سه بعدی تطبیقی

جدول زیر فرمول‌های مربوط به محاسبه NTCP در دو مدل LKB و RS را نشان می‌دهد:

NTCP according to LKB	NTCP according to RS
$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx$ $t = \frac{EUD - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}}$ $EUD = \left(\sum_i v_i D_i^{\frac{1}{n}} \right)^n$	$NTCP = \left[1 - \prod_{i=1}^M (1 - (p(D_i))^s) v_i / V \right]^{1/s}$ $P(D_i) = 2^{-\exp\left(\gamma \left(1 - \frac{D_i}{D_{50}}\right)\right)}$

m شیب منحنی

n پارامتری که اهمیت اثر حجم را توصیف می‌کند

v_i حجمی که توسط دوز یکنواخت D_i تابش دیده است

TD₅₀ و D₅₀ دوز یکنواخت که باعث ۵۰٪ احتمال عارضه می‌شود

M تعداد کل وکسل‌ها

S سریال نسبی مدل

V حجم کل ارگان

γ شیب منحنی

جدول زیر فرمول‌های مربوط به محاسبه TCP در دو مدل Poisson و Niemierko نشان می‌دهد:

TCP according to Poisson	TCP according to Niemierko
$TCP = \left(\frac{1}{2}\right) \sum_i v_i \exp(2\gamma_{50} (1 - \frac{D_i}{TCD_{50}}) / \ln 2)$	$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_1^N D_i^a \right)^{1/a}$ $TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}}$

TCD₅₀ دوز یکنواخت که باعث ۵۰٪ احتمال کنترل تومور می‌شود

γ₅₀ شیب منحنی پاسخ دوز در TCP ۵۰ درصد می‌باشد

v_i حجمی که توسط دوز یکنواخت D_i تابش دیده است

N تعداد وکسل‌های موجود در ارگان هست

D_i دوز موجود در هر وکسل

a پارامتر مخصوص بافت تومور که اثر دوز-حجم را توصیف می‌کند

به کار رفت. همچنین در مورد ریه، از ۶ مجموعه پارامتر برای ارزیابی ریسک بروز پنومونیت ریه در بیماران مورد مطالعه به کار گرفته شد. همچنین برای محاسبه TCP، از مجموعه پارامترهایی که از مطالعات مختلف به دست آمده برای هر دو مدل ذکر شده استفاده گردید. مجموعه پارامترهای استفاده شده در این مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

برای تخمین دقیق‌تر NTCP در این مطالعه، از مجموعه پارامترهایی استفاده گردید که براساس مطالعات سال‌های قبلی جزو پارامترهای بیولوژیکی هستند ارزیابی دقیق‌تر از رفتارهای بافت‌ها در برابر پرتو نشان می‌دهند. به همین منظور جهت محاسبه NTCP، از ۴ مجموعه پارامتر استفاده شد که ۳ پارامترها برای پیش بینی پریکاردیت قلبی و یک پارامتر برای ارزیابی مرگ و میر قلبی (Late cardiac mortality)

جدول (۱): پارامترهای مورد نیاز برای محاسبه TCP/NTCP

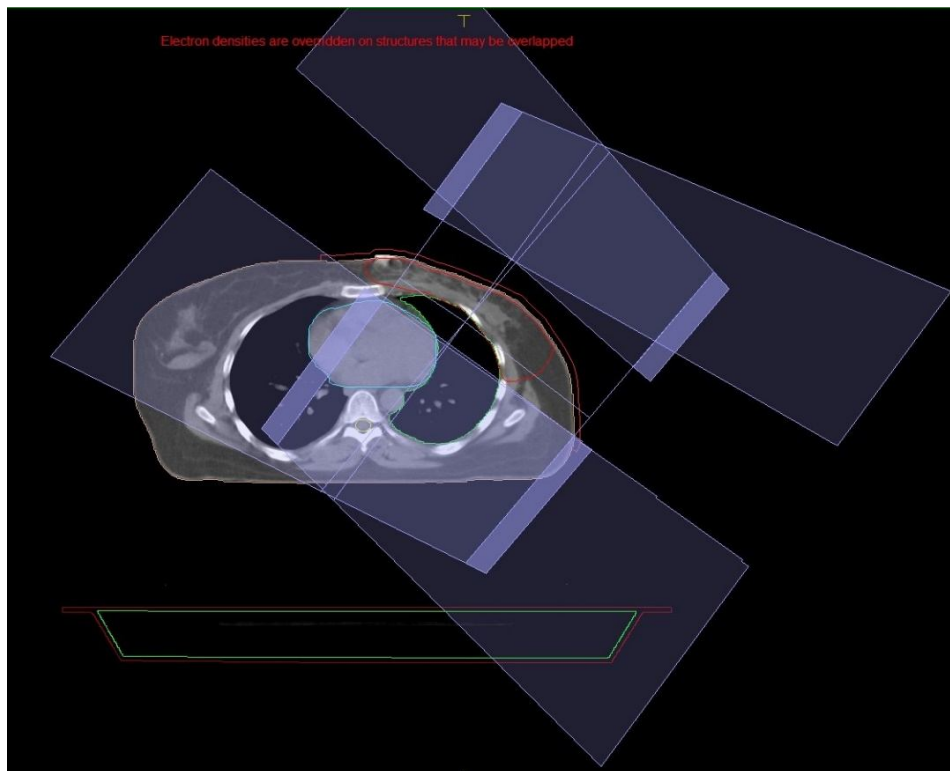
Structure	Endpoint	RS Model		LKB Model			Ref	
		TCD50/D50	γ_{50}/γ	S	TCD50/D50	m		n
PTV	Local control	30.8	1.3				Okunieff/Niemierko et al.(20)	
					24.5	0.18	0.87	(21) Burman et al.(22)Emami et al/
					30.5	0.3	1	Kwa et al.(23)
Left lung	Pneumonitis				30.8	0.37	0.99	seppenwoold et al.(18)
		30.1	0.966	0.012				Gagliardi et al.(24)
		24.5	2.1	0.0061				Emami et al/(21) Ågren-Cronqvist et al.(25)
		34	0.9	0.06				seppenwoold et al.(18)
Heart	Pericarditis				48	0.1	0.35	Emami et al.(21) /Burman et al.(22)
					50.6	0.13	0.636	Martel et al.(26)
		49.2	3	0.2				Emami et al/(21)Ågren-Cronqvist et al.(25)
	Late cardiac mortality	52.4	1.28	1				Gagliardi et al.(19, 27)

آنالیز آماری:

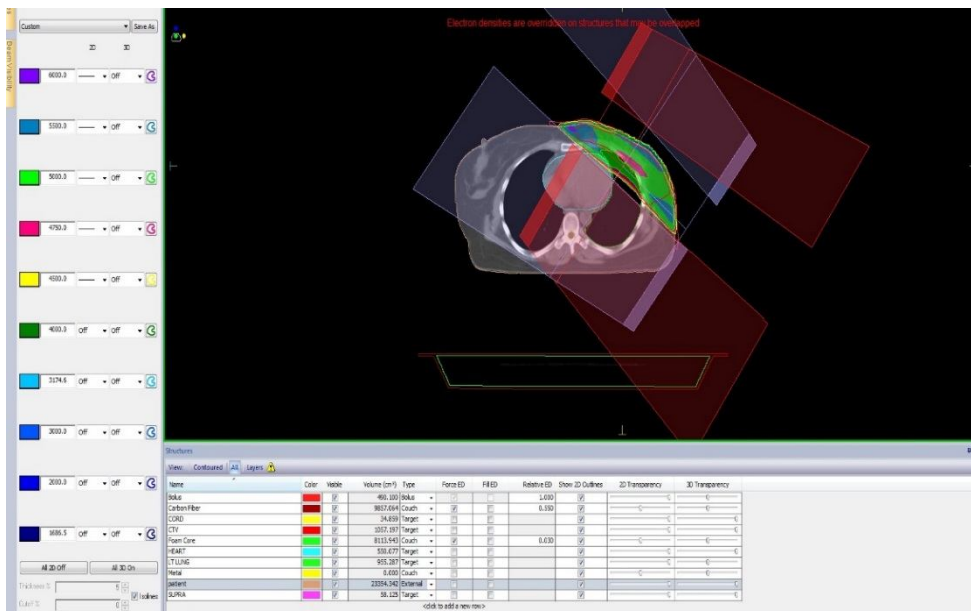
برای ابتدا آزمون نرمالیتی (shapiro-wilk) بر روی داده‌ها انجام شد و با توجه به اینکه داده‌ها توزیع نرمال نداشتند، از آزمون فریدمن ناپارامتری استفاده شد. p-value کمتر از ۰،۰۵ معنادار می‌باشد. بنابراین آزمون ناپارامتری ویلکاکسون (wilcoxon) برای مقایسه این الگوریتم‌ها به کار گرفته شد.

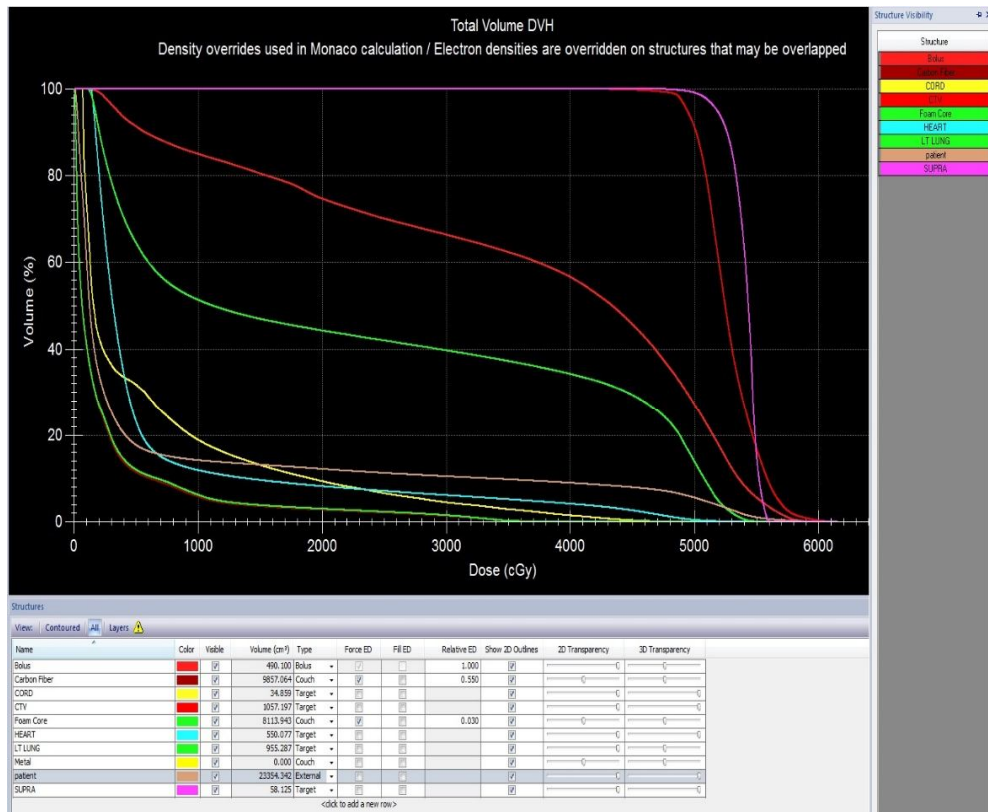
تصاویر:

تصاویر زیر برای الگوریتم‌های محاسبه دوز CC و MC از سیستم طراحی درمان MONACO استخراج شدند. در این تصاویر توزیع دوز هر کدام از الگوریتم‌ها و منحنی DVH آن‌ها نمایش داده شده است.

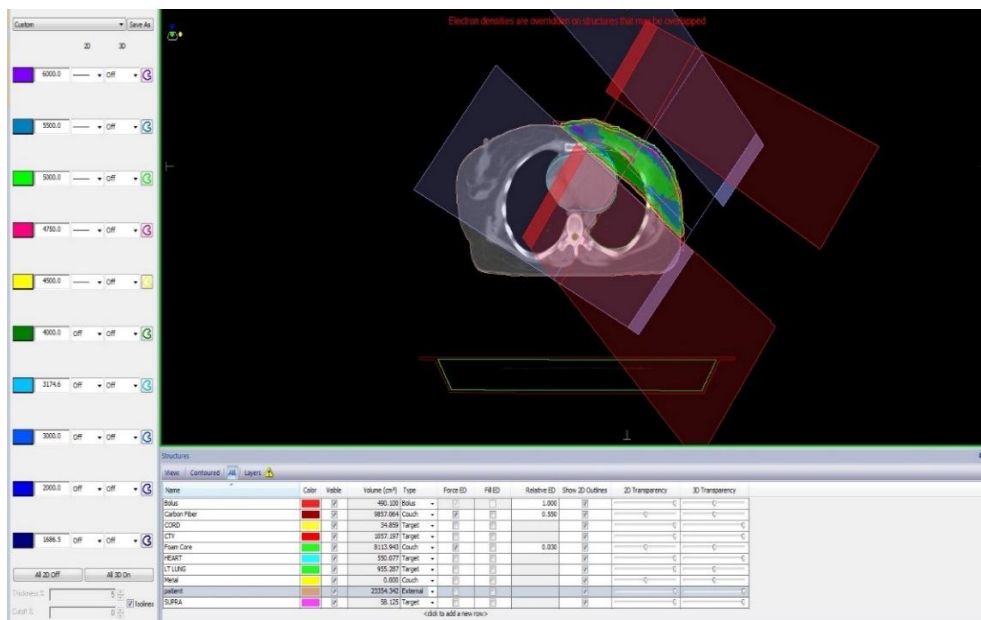


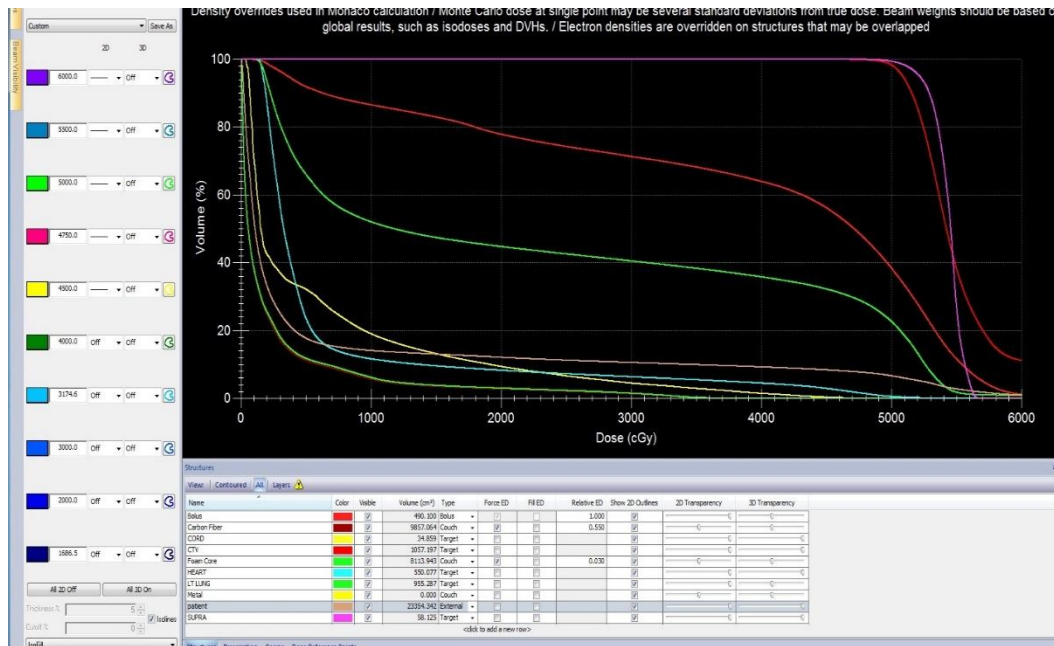
تصویر (۱): دو فیلد تانژانسیل که از لترال و مدیال به GTV تابانده شده است





تصویر (۲): فیلد تابشی، isodose و منحنی DVH برای الگوریتم محاسبه دوز CC





تصویر (۳): فیلد تابشی، Isodose و منحنی DVH برای الگوریتم محاسبه دوز MC

یافته‌ها

جدول ۲ محاسبات TCP و NTCP که توسط الگوریتم‌های محاسبه دوز CC و MC برای PTV، ریه و قلب با مدل‌ها و پارامترهای مختلف به دست آمده را، نشان می‌دهد. میانگین TCP و NTCP محاسبه شده برحسب درصد همراه با انحراف معیار مربوطه، ذکر شده است. در بحث TCP، پوشش مناسب PTV با دوز، در هنگام استفاده از دو الگوریتم محاسبه دوز به خوبی در این جدول نشان داده شده است. مقدار میانگین TCP با مدل Poisson برای الگوریتم CC 95.24% (sd=0.66) و برای الگوریتم MC 95.16% (sd=0.73) به دست آمده است و همچنین برای مدل Niemierko به ترتیب مقادیرهای 94.82% (sd=0.85) و 94.85% (sd=0.62) به دست آمده است. با توجه به جدول شماره ۲، مدل Niemierko به طور میانگین مقدار TCP را کمتر از مدل Poisson تخمین زده است. برای مدل Poisson مقادیر میانگین TCP برای الگوریتم‌های محاسبه دوز MC و CC اختلاف معناداری نداشت.

در این مطالعه تخمین پنومونیت ریه، برای الگوریتم‌های محاسبه دوز CC و MC با دو مدل RS و LKB انجام شده است.

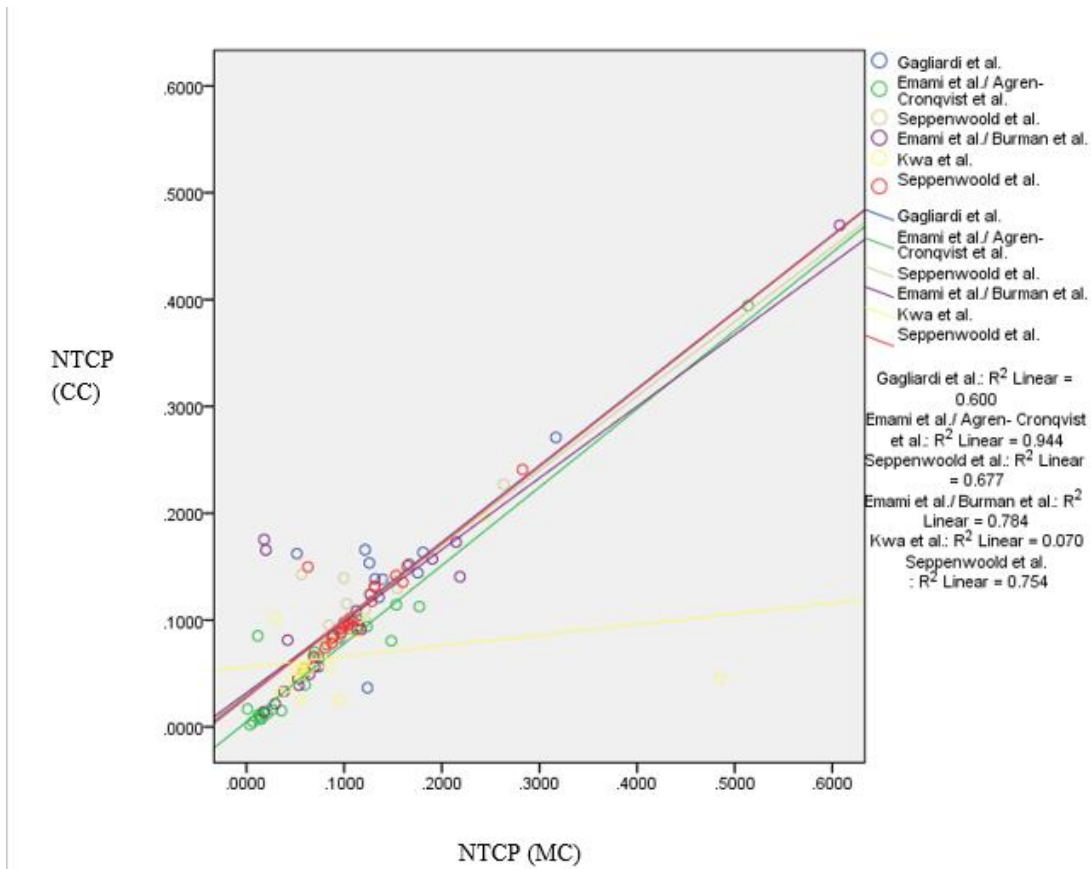
جدول (۲): جدول توصیف آماری الگوریتم‌های محاسبه دوز در محاسبه TCP و NTCP در درمان پستان

Parameters	Model	CC		MC		-P		ref
		Mean	sd	Mean	sd	value		
PTV	Niemierko	94.82	0.85	94.85	0.62	0.691	Okunieff P, Morgan D, Niemierko A, Suit HD	
	Poisson	95.24	0.66	95.16	0.73	0.394		

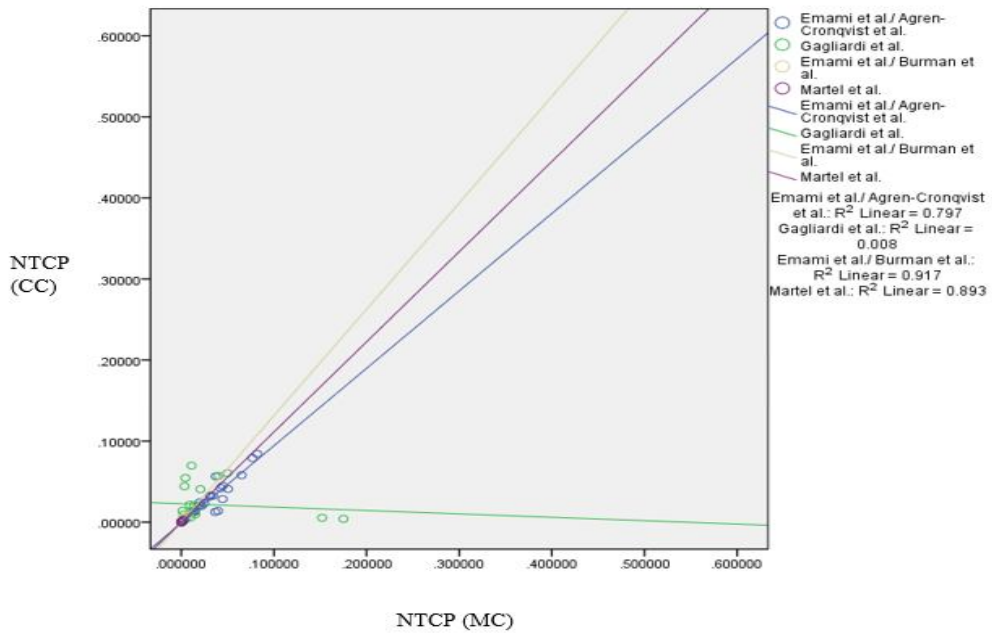
برای محاسبه عوارض ریه بسته به پارامترهای انتخاب شده، مقدار میانگین NTCP برای الگوریتم‌های CC بین 0.06-0.12 و برای الگوریتم MC بین 0.07-0.12 متغیر می‌باشد. هنگامی که از پارامترهای تخمین زده شده توسط Emami برای تخمین بروز پنومونیت تابشی استفاده شد، برای دو الگوریتم CC و MC مقدار میانگین NTCP توسط مدل RS کمتر از مقداری بود که توسط مدل LKB پیش بینی شده بود، ولی هنگام استفاده از پارامترهای Seppenwoolde برای این دو الگوریتم مقدار NTCP محاسبه شده برای پنومونیت ریه با مدل RS کمتر از مدل LKB بود.

در درمان سرطان پستان، خطر مرگ ومیر قلبی بین ۰.۰۱ تا ۰.۰۲ متغیر است. اختلاف معناداری بین دو الگوریتم محاسبه دوز CC و MC (P-Value= ۰.۰۰۱) وجود دارد. خطر ابتلا به پریکاردیت قلبی با مدل RS برای الگوریتم‌های CC و MC به ترتیب ۰.۰۳ و ۰.۰۳ به دست آمده است ولی همین عارضه با مدل LKB و دو مجموعه پارامتر انتخاب شده برای این الگوریتم‌ها خیلی نزدیک به صفر تخمین زده شده است.

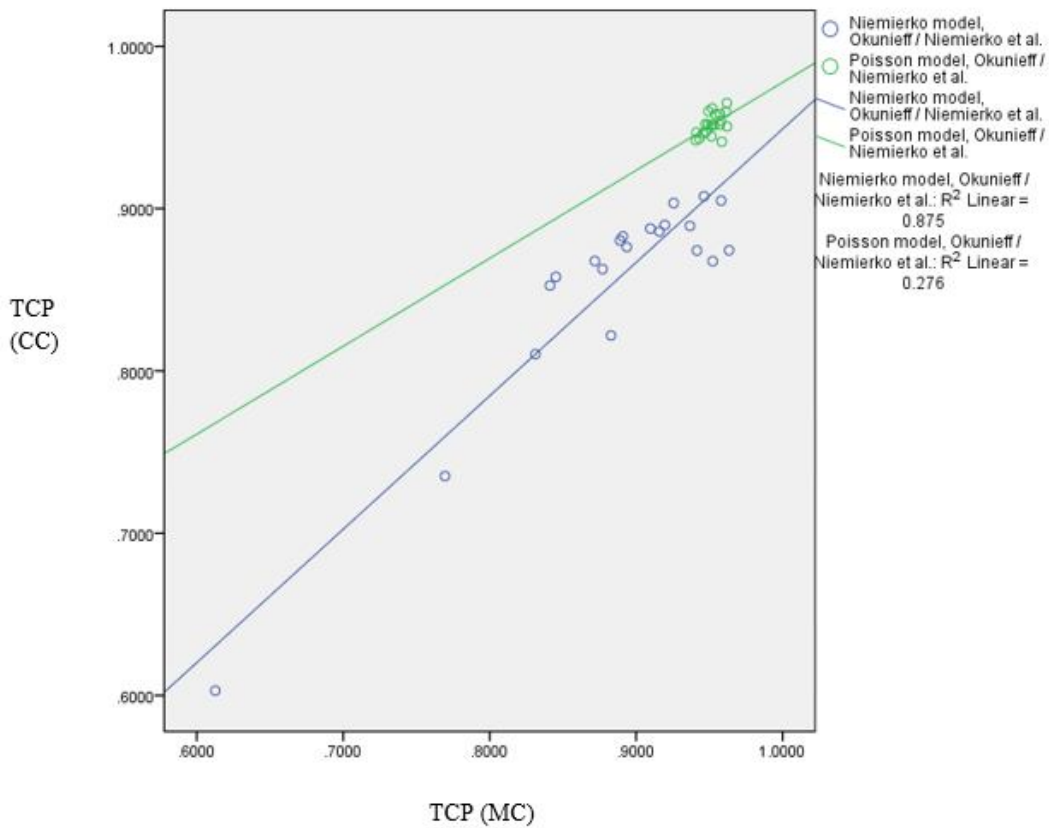
		NTCP(%)					
Left Lung	RS	12.01	5.47	12.55	6.64	0.011	Gagliardi
					13.2		
		6.55	9.96	8.99	2	0.112	Emami
							Seppenwoold
				11.4		14.9	
LKB	10.93	4	12.55	8	0.011	Emami	
	7.45	4.1	7.94	5.28	0.011	Kwa	
	11.72	4.39	12.18	5.44	0.011	Seppenwoold	
Heart	RS	3.45	2.32	3.32	2.15	0.776	Emami
		2.38	2.4	2.32	4.44	0.041	Gagliardi
	LKB	0.14	0.29	0.11	0.23	0.1	Emami
		0.05	0.09	0.04	0.07	0.28	Martel



نمودار (۱): مقایسه نمودار پراکندگی مقدار NTCP ریه توسط دو الگوریتم CC و MC



نمودار (۲): مقایسه نمودار پراکندگی مقدار NTCP قلب توسط دو الگوریتم CC و MC



نمودار (۳): مقایسه نمودار پراکندگی مقدار TCP توسط دو الگوریتم CC و MC

بحث

الگوریتم‌های محاسبه دوز مورد استفاده در سیستم طراحی درمان (TPS) از تقریب‌های مختلف برای محاسبه سریع توزیع دوز استفاده می‌کنند. دوز تحویل داده شده به بافت با اثر بیولوژیکی ایجاد شده رابطه مستقیم دارد، بنابراین بهینه سازی طراحی درمان با انتخاب الگوریتم دقیق و مناسب و در نتیجه انجام بهترین پیش بینی TCP و NTCP به دست می‌آید (۱۱).

سیستم طراحی درمان موناکواز سه الگوریتم PB، CC و MC استفاده کرده است، الگوریتم PB با وجود استفاده رایج آن در کارهای بالینی به خوبی مشخص شده است که در نواحی ناهمگن که تعادل الکترونی وجود ندارد دارای کاستی‌هایی می‌باشد که صحت توزیع دوز را دچار مشکل می‌کند (۴). اما الگوریتم CC ارزیابی توزیع دوز را با توجه به عملکرد بهتر در محاسبه اثرات انتقال الکترونی، بهبود بخشیده است. در سیستم طراحی درمان موناکو (Monaco) الگوریتم MC نیز اجرا شده است. مونت کارلو که به عنوان یک استاندارد طلایی در محاسبه دوز از آن نامبرده می‌شود به این الگوریتم محاسبه دوز اعتبار بخشیده است که می‌توان از آن برای ارزیابی سایر الگوریتم‌های محاسبه دوز استفاده کرد (۱۲).

مطالعات متعددی تأثیر الگوریتم‌های محاسبه دوز را بر روی داده‌های دزیمتری ارزیابی کرده و مقدار NTCP را برای ریه و قلب در درمان پستان پیش بینی کرده‌اند، اما تا به امروز الگوریتم MC برای پیش بینی عوارض قلبی و ریوی در درمان پستان با مدل‌ها مجموعه پارامترهای بیولوژیکی گسترده مورد تجزیه و تحلیل قرار نگرفته است (۴، ۱۱، ۱۸، ۲۸، ۲۹). از آنجا که الگوریتم MC یک الگوریتم محاسبه دوز دقیق‌تر در نظر گرفته می‌شود، بررسی تأثیر آن در مقدار NTCP پیش بینی شده خالی از لطف نبوده و مقایسه بین توزیع دوز دو الگوریتم پر کاربرد CC و MC توسط شاخص‌های دزیمتری و رادیوبیولوژیکی میزان دقت این الگوریتم‌ها را مشخص می‌سازد. در این مطالعه کنترل تومور و عواقب آسیب بافت‌های نرمال با مقایسه الگوریتم‌های محاسبه دوز مختلف و مدل/ پارامترهای مختلف TCP و NTCP، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. با توجه به اینکه بافت هدف در این مطالعه مجاور با بافت ریه می‌باشد و چگالی کم این ناحیه باعث ایجاد عدم تعادل الکترونی در مرز مشترک این بافت‌ها شده و عامل عمده تفاوت در توزیع دوز الگوریتم‌های محاسبه دوز مختلف می‌باشد. هنگامی که از الگوریتم CC و MC استفاده شد، مقدار میانگین TCP برای کنترل تومور با هر دو مدل Niemierko و Poisson مقادیر قابل قبولی به دست آمد و اختلاف آنها بین دو الگوریتم محاسبه دوز CC و MC از نظر آماری معنادار نبود. مقدار میانگین NTCP برای end point

پنومونیت ریه و عوارض قلبی همچون پریکاردیت قلبی و Late cardiac mortality با هر دو مدل RS و LKB و برای همه پارامترهای به کار رفته در این مطالعه، به جز برای برخی از پارامترها، توسط دو الگوریتم محاسبه دوز CC و MC از نظر آماری اختلاف معناداری نداشت که این نتیجه مطابق با یافته‌های Chaikh و همکاران است. در آن مطالعه برای الگوریتم‌های محاسبه دوز مختلف بررسی صورت گرفته است و نتایج کلی آن حاکی از آن است که برای الگوریتم‌های دقیق‌تر همچون CC و MC مقادیر TCP و NTCP دقیق‌تر و مشابه هم عمل کرده و برای اتخاذ یک تصمیم پزشکی می‌تواند مفید واقع شود (۱۱). به طور کلی مقدار میانگین NTCP برای الگوریتم‌های CC و MC برای هر همه عوارض اختلاف بسیار کمی دارند. میانگین TCP برای هر دو مدل برای هر دو الگوریتم قابل قبول بود. البته میانگین TCP توسط مدل poisson بیشتر از مدل Niemierko تخمین زده شده است.

نتایج یافت شده در این مطالعه نشان می‌دهد که NTCP شدیداً تحت تأثیر مقادیر پارامترهای رادیوبیولوژیکی قرار دارد و بین دو الگوریتم محاسبه دوز مورد بررسی قرار گرفته از نظر آماری اختلاف معناداری در مقادیر TCP و NTCP وجود ندارد. پارامترهای مورد استفاده ما از چندین مطالعه استخراج شده است، به طور مثال در مطالعه امامی که از تجربیات بالینی استفاده شده و طراحی درمان دو بعدی بوده است. بنابراین محاسبات پارامترهای قابل اطمینان‌تر که متناسب مدل‌های رادیوبیولوژیکی با داده‌های بالینی و دزیمتری متناسب با درمان بروز باشد، ضروری به نظر می‌رسد که می‌توانند برای پیش بینی بروز عارضه در بافت نرمال مورد استفاده قرار گیرند. به طور کلی با توجه به نتیجه آزمون ویلکاکسون در اکثر پارامترها مقدار میانگین NTCP برای الگوریتم‌های CC و MC تفاوت معناداری ندارند و با توجه به نمودارهای پراکنندگی که در بالا اشاره شده است، همبستگی بیشتری بین دو الگوریتم MC و CC وجود دارد. این در صورتی است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که الگوریتم CC با دقت قابل قبولی می‌تواند جایگزین الگوریتم MC شود و با توجه به اینکه زمان محاسبات این الگوریتم کوتاه بوده و توزیع دوز یکنواخت‌تری نسبت به مونت کارلو در اختیار ما می‌گذارد، به راحتی می‌تواند در روتین کلینیکی مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه گیری

در این مطالعه، از آخرین یافته‌های مربوط به مدل‌های بیولوژیکی پاسخ بافت‌های مختلف به پرتو و پارامترهای مرتبط با آنها جهت ارزیابی کنترل تومور (TCP) و پیش بینی عوارض قلبی-ریوی ناشی از پرتودرمانی سینه چپ با استفاده از شاخص NTCP استفاده

پارامترهای بیولوژیک، بیش از تغییر در الگوریتم محاسبه دز در محاسبه NTCP و تخمین ریسک ناشی از پرتودرمانی، تأثیر گذار می‌باشد لذا انتخاب مدل و پارامترهای بیولوژیک می‌تواند به‌عنوان عامل مهم در کنترل و درمان مؤثر و کم عارضه انواع تومورها در پرتودرمانی نقش مهمی ایفا کند.

شد. برای استخراج پارامترهای دزیمتریک در این مطالعه از دو الگوریتم CC و MC استفاده گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که در محاسبه NTCP با استفاده از طیف وسیعی از پارامترهای بیولوژیک، اختلاف معنی داری بین نتایج حاصل از دو الگوریتم CC و MC مشاهده نمی‌شود. با این وجود نتایج این مطالعه نشان داد که تغییر در مدل بیولوژیکی پاسخ بافتها به پرتو و همچنین انتخاب نوع

References:

1. Wang J, Li X, Deng Q, Xia B, Wu S, Liu J, et al. Postoperative radiotherapy following mastectomy for patients with left-sided breast cancer: A comparative dosimetric study. *Med Dosim* 2015;40(3):190-4.
2. Xie Y, Bourgeois D, Guo B, Zhang R. Postmastectomy radiotherapy for left-sided breast cancer patients: Comparison of advanced techniques. *Med Dosim* 2020;45(1):34-40.
3. Cozzi L, Buffa FM, Fogliata A. Comparative analysis of dose volume histogram reduction algorithms for normal tissue complication probability calculations. *Acta Oncol* 2000;39(2):165-71.
4. Bufacchi A, Nardiello B, Capparella R, Begnozzi L. Clinical implications in the use of the PBC algorithm versus the AAA by comparison of different NTCP models/parameters. *Radiat Oncol* 2013;8(1):164.
5. Senthilkumar K, Das KM. Comparison of biological-based and dose volume-based intensity-modulated radiotherapy plans generated using the same treatment planning system. *J Cancer Res Ther* 2019;15(8):33.
6. Li XA, Alber M, Deasy JO, Jackson A, Jee KWK, Marks LB, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG - 166 of the therapy physics committee of the AAPM. *Med Phys* 2012;39(3):1386-409.
7. Taheri H, Tavakoli MB, Akhavan A. Radiobiological evaluation of three common clinical radiotherapy techniques including combined photon-electron, tangential beams and electron therapy in left-sided mastectomy patients. *Adv Biomed Res* 2018;7:99.
8. Cella L, Palma G, Deasy JO, Oh JH, Liuzzi R, D'Avino V, et al. Complication probability models for radiation-induced heart valvular dysfunction: do heart-lung interactions play a role? *PLoS One* 2014;9(10):e111753.
9. Chaikh A, Ojala J, Khamphan C, Garcia R, Giraud JY, Thariat J, et al. Dosimetrical and radiobiological approach to manage the dosimetric shift in the transition of dose calculation algorithm in radiation oncology: how to improve high quality treatment and avoid unexpected outcomes? *Radiat Oncol* 2018;13(1):60.
10. Petillion S, Swinnen A, Defraene G, Verhoeven K, Weltens C, den Heuvel FV. The photon dose calculation algorithm used in breast radiotherapy has significant impact on the parameters of radiobiological models. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15(4):259-69.
11. Chaikh A, Khamphan C, Kumar T, Garcia R, Balosso J. What should we know about photon dose calculation algorithms used for radiotherapy? Their impact on dose distribution and medical decisions based on TCP/NTCP. *Int J Cancer Ther Oncol* 2016;4(4):4418.
12. Elcim Y, Dirican B, Yavas O. Dosimetric comparison of pencil beam and Monte Carlo algorithms in conformal lung radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2018;19(5):616-24.
13. Chaikh A, Docquière N, Bondiau P-Y, Balosso J. Impact of dose calculation models on radiotherapy outcomes and quality adjusted life years for lung cancer treatment: do we need to measure radiotherapy outcomes to tune the radiobiological parameters of a

- normal tissue complication probability model? *Transl Lung Cancer Res* 2016;5(6):673.
14. Kaneko A, Sumida I, Mizuno H, Isohashi F, Suzuki O, Seo Y, et al. Comparison of gamma index based on dosimetric error and clinically relevant dose–volume index based on three-dimensional dose prediction in breast intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2019;14(1):36.
 15. Chaikh A, Balosso J. NTCP variability in radiotherapy of lung cancer when changing the radiobiologic models and the photon dose calculation algorithms. *J Cancer Clin Oncol* 2016;2:100108.
 16. Nielsen TB, Wieslander E, Fogliata A, Nielsen M, Hansen O, Brink C. Influence of dose calculation algorithms on the predicted dose distributions and NTCP values for NSCLC patients. *Med Phys* 2011;38(5):2412-8.
 17. Liang X, Penagaricano J, Zheng D, Morrill S, Zhang X, Corry P, et al. Radiobiological impact of dose calculation algorithms on biologically optimized IMRT lung stereotactic body radiation therapy plans. *Radiat Oncol* 2016;11(1):10.
 18. Seppenwoolde Y, Lebesque JV, De Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):724-35.
 19. Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose–volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):S77-S85.
 20. Okunieff P, Morgan D, Niemierko A, Suit HD. Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):1227-37.
 21. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider J, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
 22. Burman C, Kutcher G, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):123-35.
 23. Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):1-9.
 24. Gagliardi G, Bjöhle J, Lax I, Ottolenghi A, Eriksson F, Liedberg A, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):373-81.
 25. Ågren Cronqvist A-K. Quantification of the response of heterogeneous tumours and organized normal tissues to fractionated radiotherapy. Stockholm University; 1995.
 26. Martel MK, Sahijdak WM, Ten Haken RK, Kessler ML, Turrisi AT. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):155-61.
 27. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist L. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer—application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 1996;69(825):839-46.
 28. Edvardsson A, Nilsson MP, Amptoulach S, Ceberg S. Comparison of doses and NTCP to risk organs with enhanced inspiration gating and free breathing for left-sided breast cancer radiotherapy using the AAA algorithm. *Radiat Oncol* 2015;10(1):84.
 29. Rancati T, Wennberg B, Lind P, Svane G, Gagliardi G. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiat Oncol* 2007;82(3):308-16.

COMPARISON OF THE PERFORMANCE OF MONTE-CARLO AND COLLAPSED CONE ALGORITHMS USED IN MONACO TREATMENT PLANNING SYSTEM IN PREDICTING CARDIOPULMONARY COMPLICATIONS DUE TO THE LEFT BREAST RADIOTHERAPY

Ahad Zeinali¹, Niloofar Kargar²

Received: 07 February, 2021; Accepted: 01 December, 2021

Abstract

Background & Aims: The aim of this study was to evaluate the performance of dose calculation algorithms used in the Monaco treatment planning system to predict cardiopulmonary complications due to left breast radiotherapy.

Materials & Methods: Three-dimensional dose distribution of 21 patients with left breast cancer was prepared by two-dose calculation algorithms (CC and MC) with the same unit monitor. Cardiopulmonary complications due to radiation therapy in these patients were evaluated by different radiobiological models as well as various parameters extracted from previous studies using MATLAB software. In this study, MC dose calculation is considered as benchmark data. Algorithms, Friedman nonparametric test, and Wilcoxon test were used for statistical comparison of the obtained results.

Results: For both dose calculation algorithms, the value of TCP was estimated to be acceptable, with the same parameter being higher for the Poisson model than for the Niemierko model. The difference in NTCP for CC and MC algorithms for pulmonary pneumonitis, pericarditis, and cardiac mortality is not statistically significant by most parameters.

Conclusion: Both dose calculation algorithms estimate the TCP value as acceptable and the NTCP calculated by these two algorithms is close to the expected NTCP value. The value obtained for TCP, and NTCP depends on the radiobiological parameters used in the mathematical formula and the amount of dose extracted from the dose calculation algorithms.

Keywords: Treatment Planning System, Breast Cancer, Dose Calculation Algorithm, Normal Tissue Complication Probability (NTCP), Tumor Control Probability (TCP)

Address: Department of Medical Physics, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +984133438733

Email: niloofar.jeddi@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(7): 571 ISSN: 2717-008X

¹ Department of Medical Physics, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Department of Medical Physics, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
(Corresponding Author)