

ارزیابی فاکتور افزایش دوز با استفاده از نانوذرّات بور و گادولینیوم در تومور در پرتودرمانی به روش شکار نوترونی از طریق شبیه سازی مونت کارلو

ابراهیم گلمکانی^۱، رضا گنجی^۲، محسن آباد^۳، هما رضایی مقدم^۴، مهدی بخش آبادی^۵، محمد مهرپویان^۶، محسن خسروآبادی^۷،
دکتر رامین شهرآیینی^۸

^۱ استادیار گروه بهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ استادیار ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۳ استادیار گروه بهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۴ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵ کارشناس ارشد فیزیک هسته ای، معاونت پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۶ مربی گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

^۷ مربی فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۸ استادیار گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

نشانی نویسنده مسئول: بجنورد، خیابان شریعتی جنوبی، کوچه شهید کریمی راد، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، محسن خسروآبادی

E-mail: mohsen.khosroabadi83@gmail.com

وصول: ۹۳/۳/۲۲، اصلاح: ۹۳/۵/۲، پذیرش: ۹۳/۶/۷

چکیده

زمینه و هدف: هدف این مطالعه بررسی اثر افزایش دوز تومور با حضور بور-۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ و نانو ذرات آنها در پرتودرمانی به روش شکار نوترونی به روش مونت کارلو می باشد.

مواد و روش ها: یک چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ مدل AT با استفاده از کد مونت کارلو MCNPX شبیه سازی شد و پارامترهای دوزیمتری آن محاسبه و با سایر مطالعات مقایسه شد. از چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ به عنوان چشمه نوترون استفاده شد و افزایش دوز در داخل تومور در حضور بور-۱۰، گادولینیوم-۱۵۷، نانوذرّات بور-۱۰ و نانوذرّات گادولینیوم-۱۵۷ برای غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ پی پی ام از موادّ شکار مذکور، در درمان به روش شکار نوترونی مورد مقایسه قرار گرفت. برای این منظور اطراف چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲، یک فانتوم بافت نرم و یک تومور شامل هر کدام از مواد شکار، در نظر گرفته شد.

یافته ها: پارامترهای دوزیمتری مقادیر قدرت گرمای هوا و ثابت آهنگ دوز محاسبه شده برای چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ به ترتیب برابر ۰/۳۰۶ و $cGy/cm^2/h\mu g$ و cGy/Uh ۵/۷۸۲ می باشد. در بین مواد مورد بررسی، بیشینه فاکتور افزایش دوز برای غلظت ۵۰۰ پی پی ام بور-۱۰ و نانوذرّات بور-۱۰ به دست آمد که برای این مواد به ترتیب برابر با ۱/۰۶ و ۱/۰۸ به دست آمده است.

نتیجه گیری: اختلاف قدرت گرمای هوا و ثابت آهنگ دوز به دست آمده در مطالعه حاضر با سایر مطالعات به ترتیب ۷/۲۷ و ۱/۱۰ درصد می باشد. از نظر افزایش دوز، موادّ شکار محتوی بور-۱۰ برای استفاده در درمان به روش شکار نوترونی عوامل بهتری هستند. در غلظت های یکسان، فاکتور افزایش دوز برای موادّ شکار به صورت نانوذرّه بالاتر از زمان حضور موادّ شکار به صورت اتمی می باشد. بنابراین، استفاده از نانوذرّات موادّ شکار نسبت به استفاده از موادّ شکار به صورت اتمی، ترجیح داده می شود. با این حال قبل از استفاده بالینی از این عوامل شکار در درمان به روش شکار نوترونی، سایر معیارهای پزشکی، شیمیایی و فیزیکی برای مقایسه آنها مورد توجه قرار گیرند.

کلمات کلیدی: نانوذرّات، فاکتور افزایش دوز، درمان به روش شکار نوترونی، شبیه سازی مونت کارلو.

مقدمه

یکی از روش های نوین درمان سرطان ها به خصوص تومور های مغزی (نوع گلیوبلاستوما) و سرطان پوست (نوع ملانوما) استفاده از روش پرتو درمانی با حضور بور- ^{10}B می باشد. حدود سه سال پس از کشف نوترون، واکنش $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ توسط تیلر و همکارانش در سال ۱۹۳۵ تشریح شد. سطح مقطع این واکنش برای نوترون های گرمایی زیاد است (۳۸۳۷ بارن) و در $6/3$ درصد از حالات انرژی ذرات آلفا و لیتیم به ترتیب برابر با $1/78 \text{ MeV}$ و $1/01 \text{ MeV}$ است. برد ذرات α در آب به ترتیب برابر با $8/9$ و $4/5$ میکرو متر است. همچنین در $93/7$ درصد حالات، انرژی این ذرات به ترتیب برابر با $1/47 \text{ MeV}$ و $0/84 \text{ MeV}$ است و برد آنها در آب به ترتیب برابر با $7/2$ و $4/1$ میکرو متر است (۱). طول آزاد میانگین گاما هایی که در مرحله دوم تولید می شوند در حدود 10 سانتی متر است. به این ترتیب انرژی حاصل از این واکنش در محدوده ای با ابعاد 9 میکرو متر آزاد می شود که این فاصله قابل مقایسه با ابعاد سلول است. در این روش دو عامل مورد نظر قرار می گیرند، عامل اول ترکیباتی از ^{10}B می باشد که در محل مورد نظر متمرکز یافته و عامل دوم تابش نوترون های با طیف انرژی مناسب می باشد (۲). پس از تابش، هسته های بور- ^{10}B با شکار نوترون در طی واکنشی به ذرات آلفا و هسته های لیتیم تبدیل می شوند و پاره های سنگین و پر انرژی شکافت را تولید می کنند. با توجه به این که برد محصولات این واکنش در حدود ابعاد سلولی است، با تخلیه انرژی خود در سلول های سرطانی باعث نابودی آنها می شوند (۳).

در سال ۱۹۳۶ امکان استفاده از این واکنش برای نابودی سلول های سرطانی توسط لاجر پیشنهاد شد. وی اظهار داشت اگر بتوان هسته های بور- ^{10}B ، (که یک ایزوتوپ پایدار است) را از طریقی به درون سلول های تومور متمرکز کرده و سپس باریکه ای از نوترون ها با

انرژی و شدت مناسب بر روی تومور تابانیده شود، ذرات آلفا و لیتیم حاصل از برهم کنش نوترون با بور- ^{10}B (که ذرات پر انرژی با برد کم می باشند) می توانند باعث نابودی سلول های سرطانی در نزدیکی انجام واکنش شوند. به جز بور، از ترکیبات دیگری نیز استفاده شده است. می توان این مواد را به صورت ساختار هایی از نانو ذرات طراحی کرد، تا به صورت اختصاصی در بافت توموری جذب شوند، و با افزایش جذب اشعه در تومور به واسطه بالا بودن ضریب جذب، سبب افزایش دوز در تومور شوند (۴).

اخیراً در تحقیقی که در سال ۲۰۱۱ توسط پوراس انجام شد، افزایش اثر درمان به روش شکار نوترونی با حضور بور- ^{10}B (BNCT) در نزدیکی سطح حجم تومور با اضافه کردن نانوذرّات ایزوتوپ ^{33}S گوگرد (^{33}S) مطالعه شده است. نتایج این شبیه سازی افزایش قابل توجهی در دوز معادل نوترون در بافت، در جاهایی که ایزوتوپ ^{33}S با غلظت بالا وجود دارد، را نشان داد، ولی در این تحقیق انرژی نوترون پایین در نظر گرفته شده است ($13/5 \text{ keV}$) که خیلی پایین تر از انرژی نوترون های تابش شونده از کالیفرنیوم- 252 است (۵). تحقیقی دیگر نیز در سال ۲۰۰۸ توسط پترسن و همکارانش انجام شد که به بررسی اثر نانوذرّات بور- ^{10}B در درمان به روش شکار نوترونی پرداخته شد (۶). همچنین در تحقیقی که در سال ۲۰۱۰ توسط چو و همکارانش انجام شد، اثر افزایش دوز ناشی از وجود نانو ذرات طلا با غلظت های مختلف در بافت توموری در کاربرد چهار چشمه براکی تراپی گسیل کننده گاما بررسی شد. برای این منظور، اثر افزایش دوز برای چهار چشمه براکی تراپی و همچنین اثر افزایش دوز سیس پلاتین که یک ماده شیمی درمانی می باشد، با استفاده از کد مونت کارلو MCNPX محاسبه شد (۷).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ توسط قسون و همکارانش انجام شد به ارزیابی توزیع آهنگ دوز و تعیین

تأثیر بور-۱۰ در توزیع آهنگ دوز برای چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ در براکی تراپی پرداخته شد. این مطالعه با استفاده از شبیه سازی مونت کارلو انجام شد. برای اعتبارسنجی کد کامپیوتری مونت کارلو، پارامترهای دوزیمتری با توابع دوزیمتری ارایه شده توسط گزارش گروه کاری ۴۳ انجمن فیزیک پزشکی آمریکا تأیید و با اطلاعات مقالات موجود مقایسه شد. سپس کد کامپیوتری تأیید شده، برای ارزیابی توزیع دوز فوتون و نوترون و اثبات تأثیر حضور بور-۱۰ اعمال شد. در این مقاله، دوزیمتری کاملی برای کالیفرنیوم-۲۵۲ در فانتوم آب انجام شد و با استفاده از محاسبات سه بعدی مونت کارلو تأیید شد. مقایسه ای بین نتایج مونت کارلو با تجربه و آنالیز داده های دوزیمتری در مقالات چاپ شده نیز ارایه شد. مؤلفه های دوز فردی و دوز تجمعی نوترون ها و گامای ثانویه و پرتوهای گامای چشمه در آب با دقت آماری بالا محاسبه شد. محاسبات توزیع آهنگ دوز بور-۱۰ با غلظت های مختلف بور-۱۰ و در فاصله های مختلف از چشمه اجرا شد. نتایج نشان دادند که مقدار افزایش دوز با این طراحی درمان فقط به حضور بور-۱۰ در تومور بستگی ندارد؛ بلکه، به فاصله از چشمه هم بستگی دارد. طبق نتایج این تحقیق افزایش دوز قابل توجهی در سلول های تومور در فاصله ی چند سانتی متری از چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ با بیشتر شدن غلظت بور-۱۰ قابل دستیابی می باشد (۸). در این تحقیق فقط به بررسی حضور ساده یک ماده با غلظت ثابت پرداخته شده است که برای تکمیل این بررسی نیازمند مطالعه بر روی مواد متفاوت با غلظت های مختلف به صورت نانوذرات می باشد.

در تحقیقی که توسط ریوارد و همکارانش در سال ۲۰۰۴ انجام شد، درمان با استفاده از ترکیبات بور-۱۰ برای افزایش دوز با روش شکار نوترونی (NCT) در براکی تراپی با کالیفرنیوم-۲۵۲ بررسی شد. محاسبات مونت کارلو برای ارزیابی افزایش دوز برای غلظت هایی

از بور-۱۰ روی گستره ای از فاصله های بالینی در براکی تراپی با چشمه بالینی کالیفرنیوم-۲۵۲ بر روی فانتوم مغز اجرا شد و این نتایج با اندازه گیری های تجربی و محاسبات در مقالات منتشر شده قبلی مقایسه شد. در این تحقیق از کد MCNP4B با یک توزیع فضایی برای محاسبه طیف انرژی نوترون و توزیع ذرات بور-۱۰ در روش شکار نوترونی استفاده شد. از این بررسی نتیجه گیری شد که برای غلظت های کم تر از ۵۰ میکرو گرم بر گرم برای بور-۱۰ افزایش دوز BNC در مقایسه با دوز نوترون سریع کالیفرنیوم-۲۵۲ کم تر است. در نهایت از مشاهدات این تحقیق چنین نتیجه گیری شد که کالیفرنیوم-۲۵۲ می تواند چشمه ی مفیدی برای نوترون در کار بالینی به روش شکار نوترونی باشد. ولی، ضرورتاً نیازمند افزایش غلظت بور-۱۰ در تومور خواهیم بود (۹). در این تحقیق فقط به بررسی اثر حضور بور-۱۰ با غلظت های مختلف و فاصله های متفاوت از چشمه پرداخته شده است که نیاز به مطالعه بر روی مواد مختلف به صورت نانوذرات با غلظت های متفاوت احساس می شود.

در تحقیقی که در سال ۲۰۱۰ توسط چو و همکارانش انجام شد، اثر افزایش دوز ناشی از وجود نانو ذرات طلا با غلظت های مختلف در بافت توموری برای چهار چشمه براکی تراپی گسیل کننده گاما بررسی شد (۷). برای این منظور اثر افزایش دوز برای چهار چشمه براکی تراپی سزیوم-۱۳۷، ایریدیوم-۱۹۲، ید-۱۲۵ و پالادیوم-۱۰۳ با استفاده از کد مونت کارلو MCNPX محاسبه شد. همچنین اثر افزایش دوز سیس پلاتین که یک ماده شیمی درمانی می باشد، نیز بررسی شد. در ابتدا، مدل های ارایه شده در شبیه سازی با مقایسه توابع دوزیمتری به دست آمده با توابع دوزیمتری ارایه شده توسط گزارش گروه کاری ۴۳ انجمن فیزیک پزشکی آمریکا ارزیابی شدند. بیشینه مقادیر میانگین فاکتور افزایش دوز به دست آمده برای چهار چشمه سزیوم،

در این تحقیق نیاز به استفاده از غلظت های مختلف از نانوذرات احساس می شود.

لازم به ذکر است که تا جایی که محققین مطالعه حاضر اطلاع دارند، تاکنون بر روی چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ با حضور نانوذرات بور-۱۰ با غلظت های مختلف مطالعه ای در این زمینه انجام نشده است. از آن جا که امروزه مواد کنتراست زای متعددی در دسترس است، و نیز اهمیت تعیین بهترین ماده کنتراست برای پرتودرمانی با شکار نوترونی، ضروری به نظر می رسد که برای انجام درمان های موفق و مؤثر باید مطالعات تکمیلی بیشتری در زمینه انتخاب نوع ماده کنتراست زا و غلظت های متفاوت انجام شود. لذا، در این مطالعه اثر افزایش دوز در بافت با حضور نانو ذرات بور-۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ در حضور چشمه نوترون کالیفرنیوم-۲۵۲ برای غلظت های مختلف این مواد در فاصله نزدیک به چشمه، به صورت کمی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

هندسه چشمه

در این مطالعه، چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ مدل AT به عنوان یک چشمه نوترون استفاده شد. نمایی از این چشمه در شکل (۱) نشان داده شده است. همان طور که در این شکل دیده می شود، چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ شامل یک هسته فعال، کپسول اولیه و کپسول ثانویه می باشد. هسته فعال از جنس $Pd: Cf_2O_3$ به طول ۱/۵ سانتی متر و شعاع ۰/۶۱۵ میلی متر می باشد. کپسول اولیه از ۹۰ درصد پلاتین و ۱۰ درصد ایریدیوم، با قطر داخلی و خارجی به ترتیب ۱/۳۵ و ۱/۷۵ میلی متر می باشد. طول داخلی و خارجی آن به ترتیب ۱۵/۵۰ و ۱۷/۷۸ میلی متر می باشد. کپسول ثانویه از جنس همان کپسول اولیه با طول داخلی و خارجی ۱۷/۸۲ و ۲۳/۱۴ میلی متر و قطر داخلی و خارجی آن نیز به ترتیب ۱/۸۰ و ۲/۸۰ میلی متر می باشد. همچنین یک روزنه با قطر ۰/۶۳۵ میلی متر در

ایریدیوم، ید و پالادیوم به ترتیب: ۱/۰۳، ۱/۱۱، ۳/۴۳ و ۲/۱۷ گزارش گردید. افزایش دوز برای چشمه های کم انرژی به طور قابل ملاحظه ای از افزایش دوز چشمه های پرانرژی بیشتر گزارش شد. مقادیر افزایش دوز سیس پلاتین نیز با مقادیر نظیر برای نانوذرات طلا قابل مقایسه بود. بیشترین مقدار فاکتور افزایش دوز میانگین برای سیس پلاتین با غلظت ۵ درصد بود و مقدار آن برابر با ۱/۱۲ بود. در این تحقیق چنین نتیجه گیری شد که می توان با حضور سیس پلاتین در تومور، روش شیمی درمانی را با روش پرتودرمانی به منظور درمان سرطان ترکیب کرد. از نتایج به دست آمده از این تحقیق می توان در مطالعه اثر افزایش دوز در درمان با حضور مواد با عدد اتمی بالا استفاده کرد. در این تحقیق نیاز به بررسی اثر غلظت بر مواد شیمی درمانی در افزایش دوز و همچنین غلظت های مختلف از نانوذرات احساس می شود.

در تحقیق تجربی دیگری که در سال ۱۹۹۴ توسط ویرزیکی انجام شد به محاسبه شار نوترونهای گرمایی در درمان به روش شکار نوترونی با حضور بور-۱۰ (BNCT) و گادولینیوم-۱۵۷ (GdNCT) پرداخته شد (۱۰). کالیفرنیوم-۲۵۲ یک عنصر ساطع کننده نوترون با شار ثابت است. برای اندازه گیری افزایش دوز شکار نوترونی (NC) با چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲، آگاهی از شار فوتون های گرمایی در مغز ضرورت دارد. شار در فانتوم سر با استفاده از روش فعال سازی ورقه طلا بررسی شد که این ورقه در فانتوم سر قرار داده شد. طلای ۱۲۷ تحت تابش با نوترون به طلای ۱۲۸ رادیواکتیو تبدیل می شود. نتایج نشان دادند که تأثیر چشمه های کالیفرنیوم-۲۵۲ مورد استفاده در براکی تراپی می تواند به وسیله نوترون های گرمایی، که از کند شدن نوترون های سریع حاصل می شوند، افزایش یابد. همچنین اطلاعات تجربی نشان دادند که وقتی درمان به روش شکار نوترونی در حضور بور-۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ با چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ انجام می شود، می توان افزایش دوزی را انتظار داشت.

انتهای کپسول خارجی قرار دارد.

محاسبه پارامترهای TG-43

پارامترهای TG-43 از قبیل ثابت آهنگ دوز (DRC)، تابع دوز شعاعی (RDF)، قدرت گرمای هوا (AKS) برای چشمه محاسبه شد و با داده های منتشر شده از مطالعه ریوراد و همکاران (۱۱) برای این چشمه مقایسه شد. برای محاسبه پارامتر ثابت آهنگ دوز از کد مونت کارلو MCNPX ورژن ۲/۶/۰ استفاده شد (۱۲).

برای محاسبه AKS که در محاسبه DRC به کار می رود به این طریق عمل شد که چشمه را درون کره ای از خلا به شعاع ۱۰۰ سانتی متر قرار دادیم و از فاصله ۰/۲۵ سانتی متری تا فاصله ۱۵۰ سانتی متری از چشمه، چنبره هایی از جنس هوا در نظر گرفته شد. گرمای هوا به کمک تالی F6 در این چنبره ها محاسبه شد. این مقادیر در R^2 (R فاصله چنبره ها از مرکز چشمه در راستای محور عرضی می باشد) ضرب و سپس مقادیر حاصله بر حسب R رسم شد. در ناحیه ای که $f6 \times R^2$ ثابت و یکنواخت می شود (۳۰ تا ۱۵۰ سانتیمتری) میانگین گیری شده و از عدد حاصل در محاسبه AKS استفاده شد. این برنامه برای تعداد 10^7 ذره اجرا شد. حداکثر خطای مونت کارلو برای این برنامه ۰/۸۵ درصد گزارش شد.

برای محاسبه DRC دوز جذبی، کره ای به شعاع ۱۵ سانتی متر که درون آن با آب پر شده بود و چنبره ای به ضخامت ۰/۰۵ cm و پهنای ۰/۰۵ cm که در فاصله ۱ cm از چشمه قرار گرفته بود، تعریف شد. سپس با تالی F6 مقدار آهنگ دوز در آن نقطه به دست آمد.

تابع دوز شعاعی به این صورت حساب شد که چشمه در مرکز کره ای به شعاع ۱۵ سانتی متر محتوی آب قرار داده و در چنبره هایی به صورت عرضی در فواصل ۰/۲۵ تا ۱۰ سانتی متر محاسبه شد. این برنامه برای 10^7 ذره محاسبه شد؛ به طوری که حداکثر خطا ۰/۷۸ درصد به دست آمد. سپس شار به کمک تالی *F4 در سلول های مذکور محاسبه شد.

در این مطالعه علاوه بر پارامتر های TG-43، آهنگ دوز کل به ازای یک میکروگرم از چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ (cGy/h.μg) نیز محاسبه شد. در این جا منظور از دوز کل، مجموع سهم دوز نوترون، فوتون اولیه و فوتون ثانویه حاصل از تراکنش های نوترون چشمه می باشد. طیف فوتون چشمه کالیفرنیوم، فوتون هایی با انرژی بین ۰/۰۱ تا ۱۰ مگا الکترون ولت می باشد (۱۳). یک میکروگرم از کالیفرنیوم-۲۵۲ تعداد $2/314 \times 10^6$ نوترون سریع بر ثانیه (۱۴) و تعداد $1/3 \times 10^7$ فوتون بر ثانیه (۱۵) ساطع می کند. جهت طیف نوترون چشمه کالیفرنیوم، از توزیع ماکسول در برنامه مونت کارلو استفاده شد. در این مرحله از تالی F6 جهت اندازه گیری دوز نوترون و فوتون استفاده شد. جهت محاسبه دوز کل، دو فایل ورودی اجرا شد. در فایل ورودی اول جهت اندازه گیری مؤلفه دوز فوتون اولیه، از چشمه فوتون با طیف انرژی فوتون استفاده شد و تالی فوتون اندازه گیری شد. در برنامه دوم از طیف انرژی نوترون برای چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ استفاده شد و تالی فوتون و نوترون جهت اندازه گیری مؤلفه های فوتون ثانویه و نوترون در نظر گرفته شد. تعداد 2×10^8 فوتون در هر کدام از فایل ها اجرا شد. در هر دو برنامه بیشینه خطای مونت کارلو ۶/۶۰ درصد گزارش شد.

جهت تأیید شبیه سازی چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ مدل AT، مقادیر به دست آمده برای DRC، RDF و دوز کل با اطلاعات متناظر در سایر مطالعات بر روی این مدل چشمه، مقایسه شد.

بررسی افزایش دوز تومور در حضور نانوذرات

جهت بررسی فاکتور افزایش دوز، توموری به صورت مکعب با ابعاد $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ ، در فاصله یک سانتی متر از محور مرکزی چشمه در نظر گرفته و توسط کد MCNPX مونت کارلو شبیه سازی شد. این مجموعه درون یک فانتوم به شعاع ۱۵ سانتی متر از بافت نرم در نظر گرفته شد (شکل ۲). در این مطالعه از بافت نرم ۹

مؤلفه ای ICRU اکسیژن (۷۰/۸٪)، کربن (۱۴/۳٪)، هیدروژن (۱۰/۲٪)، نیتروژن (۳/۴٪)، سدیم (۰/۲٪)، فسفر (۰/۳٪)، گوگرد (۰/۳٪)، کلر (۰/۲٪) و پتاسیوم (۰/۳٪) به چگالی ۱/۰۶ گرم بر سانتی متر مکعب استفاده شد (۱۶).

به منظور اندازه گیری DEF در هر کدام از حالت ها در حضور بور-۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ و نانوذرات بور-۱۰ و نانوذرات گادولینیوم-۱۵۷ با غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ پی پی ام، یک برنامه جداگانه نوشته و ران شد. مواد چگالی مخلوط بافت و نانو ذرات در غلظت های مختلف متفاوت بود که در شبیه سازی لحاظ شد. پارامتر DEF در روی مقطع مرکزی در راستای محور X به صورت تقسیم مقدار دوز دریافت شده در یک نقطه در بافت توموری در حالتی که نانوذره در بافت وجود دارد، تقسیم به دوز در همان نقطه در حالتی که در داخل بافت توموری نانوذره وجود ندارد، تعریف شد.

جهت تعریف نانوذرات در داخل تومور با استفاده از دستور شبکه (Lattice) در کد MCNPX ناحیه تومور را از نانو ذراتی به ابعاد ۵۰ nm و به طور دقیق به صورت کره هایی شبیه سازی شد.

دوز کل در این مرحله، مجموع مؤلفه های دوز فوتون ها، نوترون ها و تولیدات واکنش شکار می باشد. واضح است که نوع تولیدات واکنش شکار به نوع عامل شکار بستگی دارد. در حضور بور-۱۰، دوز کل شامل دوز بور، نوترون، فوتون ثانویه و فوتون اولیه می باشد. و مؤلفه های دوز کل در حضور گادولینیوم-۱۵۷ شامل نوترون، فوتون ثانویه و فوتون اولیه می باشد. در غیاب مواد شکار در تومور، محاسبات دوز کل شامل بور-۱۰ نمی شود. از آن جایی که در واکنش با گادولینیوم-۱۵۷ فقط فوتون ساطع می شود، این فوتون ها توسط مؤلفه فوتون ثانویه اندازه گیری می شوند. در نتیجه دوز کل در حضور گادولینیوم-۱۵۷ شامل دوز گادولینیوم-۱۵۷ نمی شود.

یافته ها

ضریب تبدیل AKS برای چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ مدل AT مقدار $0.306 \text{ cGycm}^2/\text{h}\mu\text{g}$ مشخص شد. ریوارد و همکارانش (۱۷) برای این مدل از چشمه مقدار AKS را 0.330 گزارش کرده اند؛ که مقدار $7/27$ - درصد اختلاف دارد. مقدار DRC، $5/782 \text{ cGy/Uh}$ می باشد و همین مقدار توسط پارادس و همکارانش (۱۸) مقدار

جدول ۱: تابع دوز شعاعی (g(r)) به دست آمده برای چشمه کالیفرنیوم-۲۵۲ مدل AT در مطالعه حاضر و مطالعه ملهوس و همکاران (۱۹)

فاصله شعاعی (cm)	g(r) مطالعه حاضر	g(r) مطالعه ملهوس و همکاران (۱۹)	درصد اختلاف
۰/۲۵	۱/۰۱۷	-	-
۰/۵۰	۱/۰۱۲	۰/۹۵۳	۶/۱۹
۰/۷۵	۱/۰۱۰	-	-
۱/۰۰	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰	۰/۰۰
۱/۵۰	۰/۹۸۱	۰/۹۹۲	-۱/۱۱
۲/۰۰	۰/۹۵۸	۰/۹۷۳	-۱/۵۴
۲/۵۰	۰/۹۲۹	۰/۹۴۴	-۱/۵۹
۳/۰۰	۰/۸۹۴	۰/۹۱۲	-۱/۹۷
۳/۵۰	۰/۸۶۲	-	-
۴/۰۰	۰/۸۲۵	۰/۸۳۸	-۱/۵۵
۴/۵۰	۰/۷۸۴	-	-
۵/۰۰	۰/۷۴۴	۰/۷۵۸	-۱/۸۵
۶/۰۰	۰/۶۷۴	-	-
۷/۰۰	۰/۶۰۲	۰/۶۰۹	-۱/۱۵
۸/۰۰	۰/۵۳۴	-	-
۹/۰۰	۰/۴۷۱	-	-
۱۰/۰۰	۰/۴۱۴	۰/۴۲۵	-۲/۵۹

جدول ۲: آهنگ دوز کل به دست آمده بر حسب (cGy/h·μg) برای چشمه کالیفرنیم-۲۵۲ مدل AT در مطالعه حاضر و سایر مطالعات

فاصله شعاعی (cm)	مطالعه حاضر	مطالعه کریشناسوامی (۲۰)	مطالعه کلوت (۲۱)	درصد اختلاف با مطالعه کریشناسوامی (۲۰)	درصد اختلاف با مطالعه کلوت (۲۱)
۰/۲۵	۲۱/۸۷۳	-	-	-	-
۰/۵۰	۸/۸۷۷	-	-	-	-
۰/۷۵	۴/۷۹۴	-	-	-	-
۱/۰۰	۲/۹۴۵	۲/۸۰۹	۲/۸۹۵	۴/۸۴	۱/۷۳
۱/۵۰	۱/۳۹۶	۱/۳۲۴	۱/۳۵۷	۵/۴۴	۲/۸۷
۲/۰۰	۰/۷۹۴	۰/۷۶۵	۰/۷۶۹	۳/۷۹	۳/۲۵
۲/۵۰	۰/۵۰۵	۰/۴۹۳	۰/۴۸۹	۲/۴۳	۳/۲۷
۳/۰۰	۰/۳۴۵	۰/۳۳۱	۰/۳۳۷	۴/۲۳	۲/۳۷
۳/۵۰	۰/۲۴۷	۰/۲۳۸	۰/۲۴۴	۳/۷۸	۱/۲۳
۴/۰۰	۰/۱۸۴	۰/۱۷۹	۰/۱۸۶	۲/۷۹	-۱/۰۸
۴/۵۰	۰/۱۴۱	۰/۱۴۲	۰/۱۴۶	-۰/۷۰	-۳/۴۲
۵/۰۰	۰/۱۱۱	۰/۱۱۲	۰/۱۱۸	-۰/۸۹	-۵/۹۳
۱۰/۰۰	۰/۰۲۰	-	-	-	-

جدول ۳: میانگین فاکتور افزایش دوز در داخل تومور در حضور بور-۱۰، گادولینیوم-۱۵۷، نانو ذرات بور-۱۰ و نانوذرات گادولینیوم-۱۵۷ با غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ پی پی ام

نوع ماده	غلظت		
	۱۰ پی پی ام	۲۰ پی پی ام	۵۰ پی پی ام
بور-۱۰	۱/۰۱	۱/۰۳	۱/۰۶
گادولینیوم-۱۵۷	۱/۰۱	۱/۰۲	۱/۰۲
نانوذرات بور-۱۰	۱/۰۲	۱/۰۵	۱/۰۸
نانوذرات گادولینیوم-۱۵۷	۱/۰۲	۱/۰۰	۱/۰۳

گادولینیوم-۱۵۷ با غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ پی پی ام در جدول (۳) نمایش داده شده است.

بحث

در این مطالعه چشمه کالیفرنیم-۲۵۲ مدل AT شبیه سازی و پارامتر های دوزیمتری آن با مطالعات دیگر مقایسه شد. مقایسه AKS، DRC، RDF و دوز کل نشان دهنده توافق خوب بین دیتاهای این مطالعه و سایر مطالعات بر روی این مدل چشمه می باشد. سپس این چشمه نوترون جهت محاسبات افزایش دوز با حضور بور-۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ و نانوذرات آنها در غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ پی پی ام در درمان به روش شکار نوترونی مورد استفاده قرار گرفت.

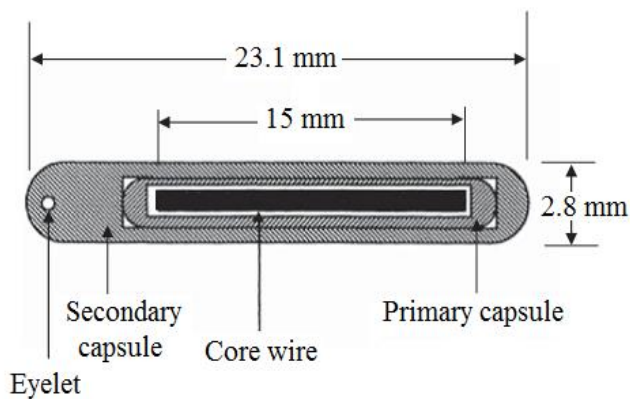
مقایسه DEF ها نشان می دهد که بیشترین DEF برابر ۱/۰۶ و ۱/۰۸ می باشد که به ترتیب مربوط به حضور بور-۱۰ و نانوذرات بور-۱۰ در غلظت ۵۰۰ پی

۵/۷۱۹ cGy/Uh گزارش شد. که مقدار ۱/۱۰ درصد اختلاف دارد. مقادیر RDF در مطالعه حاضر و مطالعه ملهوس و همکاران (۱۹) در جدول (۱) نشان داده شده است. دوز کل در مطالعه حاضر، مطالعه کریشناسوامی (۲۰) و کلوت (۲۱) در جدول (۲) نشان داده شده است. همچنین در این جدول، درصد اختلاف با مطالعات دیگر گزارش شده است.

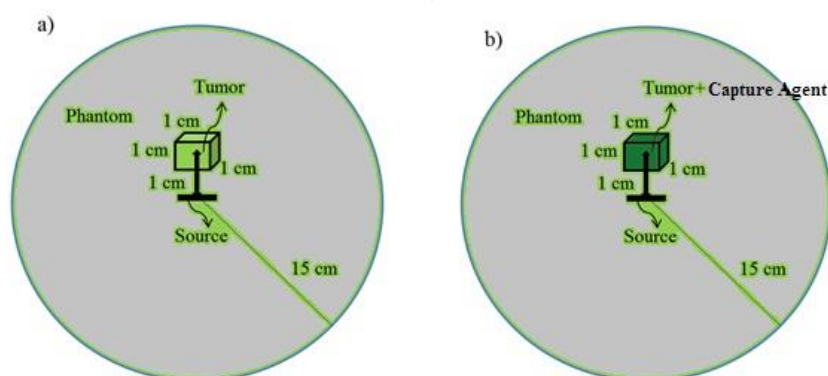
افزایش دوز

میانگین فاکتور افزایش دوز در داخل تومور بر روی محور عرضی در حضور بور-۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ و نانوذرات بور-۱۰ و نانوذرات گادولینیوم-۱۵۷ با غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ پی پی ام در جدول (۳) نمایش داده شده است.

نمودار فاکتور افزایش دوز در داخل تومور نسبت به فاصله شعاعی از محور مرکزی چشمه، در حضور بور-۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ و نانوذرات بور-۱۰ و نانوذرات



شکل ۱: چشمه کالیفرنیم-۲۰۲ مدل AT شبیه سازی شده در مطالعه حاضر



شکل ۲: نمایی از هندسه شبیه سازی شده جهت اندازه گیری فاکتور افزایش دوز در مطالعه حاضر
a: بدون حضور ماده شکار در تومور
b: در حضور ماده شکار در تومور

به مقدار میانگین نیز وجود دارند. نتایج نشان داد که بیشترین DEF برابر $1/18$ می باشد که مربوط به نانوذرات بور- 10 با غلظت 500 پی پی ام می باشد.

با مقایسه DEF مربوط به یک ماده خاص در غلظت های 100 ، 200 و 500 پی پی ام، مشاهده می شود؛ که میزان DEF با افزایش غلظت مواد شکار، زیاد می شود. علت این امر نیز می تواند این باشد که با افزایش غلظت مواد شکار، تعداد اتم هایی که در فرایند شکار شرکت می کنند نیز بیشتر می شود. با توجه به این قضیه، استفاده از غلظت زیاد از مواد شکار توصیه می شود؛ اما، ممکن است در عمل با محدودیت هایی مواجه شود و این قضیه غیر ممکن باشد.

با مقایسه میزان DEF ها در حضور مواد بور- 10 و گادولینیوم- 157 و نانوذرات آنها (جدول ۳)، به وضوح

پی پی ام می باشد. یک مزیت استفاده از نانوذرات ممکن است نفوذ به داخل تومور و افزایش تأثیر مواد باشد. از نقطه نظر افزایش دوز نتایج نشان می دهند که بور- 10 و نانوذرات بور- 10 بیشترین تأثیر را در افزایش دوز در درمان به روش شکار نوترونی دارند. با این حال، میزان افزایش دوز تنها یکی از عواملی هست که در انتخاب عامل شکار باید به آن توجه کرد. پارامتر های دیگری همچون عوارض جانبی بر روی بافت های سالم، میزان جذب آن توسط تومور نسبت به بافت های سالم و در دسترس بودن این مواد نیز باید در انتخاب مواد شکار در نظر گرفته شود.

به این نکته باید توجه شود که در جدول (۳) میانگین DEF ها گزارش شده است و در مورد هر ماده و هر غلظت خاص، نقاطی با DEF بالاتر و پایین تر نسبت

۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ و نانوذرات آنها در داخل تومور در درمان به روش شکار نوترونی با چشمه براکی تراپی کالیفرنیم-۲۵۲ تحت بررسی قرار گرفت. با این حال به نظر می رسد انجام مطالعه ای بر روی افزایش دوز در حضور مواد شکار مختلف در درمان به روش شکار نوترونی با چشمه خارجی نوترون ضروری می باشد. همچنین انجام اندازه گیری های تجربی در این زمینه نیز می تواند موضوع مطالعه در آینده باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی جهت حمایت مالی این تحقیق تقدیر می گردد.

دیده می شود که در غلظت های یکسان، DEF برای مواد شکار به صورت نانوذره بالاتر از زمان حضور مواد شکار به صورت اتمی می باشد. بنابراین، استفاده از نانوذرات مواد شکار نسبت به استفاده از مواد شکار به صورت اتمی، ترجیح داده می شود.

اطلاعات فاکتور افزایش دوز در حضور مواد بور-۱۰ و گادولینیوم-۱۵۷ و نانوذرات آنها نشان می دهد که با وجود نوسانات در DEF در داخل تومور، میزان آهنگ دوز با افزایش فاصله شعاعی از محور مرکزی چشمه، کاهش می یابد. در نتیجه، در طراحی درمان در درمان به روش شکار نوترونی باید به این نکته توجه کرد که نقاط مختلف در داخل تومور میزان DEF های متفاوتی را تجربه می کنند.

در این مطالعه میزان افزایش دوز با حضور بور-

References

- Landry G, Reniers B, Pignol J-P, Beaulieu L, Verhaegen F. The difference of scoring dose to water or tissues in Monte Carlo dose calculations for low energy brachytherapy photon sources. *Med Phys*. 2011;38(3):1526-33.
- Nath R, Bongiorno P, Rossi PI, Rockwell S. Enhanced IUdR radiosensitization by ^{241}Am photons relative to ^{226}Ra and ^{125}I photons at 0.72 Gy/hr. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1990;18(6):1377-85.
- Sweezy JE. Development of a boron neutron capture enhanced fast neutron therapy beam. Georgia Institute of Technology. 2002.
- Ghassoun J. Effect of tissue Inhomogeneities on dose distributions from Cf-252 brachytherapy source. *Appl Radiat Isot*. 2013; 71(1):1-6.
- Porras I. Sulfur-33 nanoparticles: A Monte Carlo study of their potential as neutron capturers for enhancing boron neutron capture therapy of cancer. *Appl Radiat Isot*. 2011;69(12):1838-41.
- Petersen MS, Petersen CC, Agger R, Suttmuller M, Jensen MR, Sørensen PG, Mortensen MW, Hansen T, Bjørnholm T, Gundersen HJ, et al. Boron nanoparticles inhibit tumour growth by boron neutron capture therapy in the murine B16-OVA model. *Anticancer Res*. 2008;28(2A):571-6.
- Cho S, Jeong JH, Kim CH, Yoon M. Monte Carlo simulation study on dose enhancement by gold nanoparticles in brachytherapy. *Journal of the Korean Physical Society*. 2010;56(6):1754-8.
- Ghassoun J, Chkillou B, Jehouani A. Spatial and spectral characteristics of a compact system neutron beam designed for BNCT facility. *Appl Radiat Isot*. 2009;67(4):560-4.
- Rivard MJ, Zamenhof RG. Moderated ^{252}Cf neutron energy spectra in brain tissue and calculated boron neutron capture dose. *Appl Radiat Isot*. 2004;61(5):753-7.
- Wierzbicki J, Maruyama Y, Alexander C. Boron neutron capture enhancement in Cf-252 brachytherapy. *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer*: Springer; 1992: 187-9.
- Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, Ibbott RN, Williamson JF. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys*. 2002;29:1919-20.
- Toossi MT, Ghorbani M, Mowlavi AA, Taheri M, Layegh M, Makhdomi Y, Meigooni AS. Air kerma strength characterization of a GZP6 Cobalt-60 brachytherapy source. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2010;15(6):190-4.
- Kelm RS. In-water neutron and gamma dose determination for a new Cf-252 brachytherapy source: Georgia Institute of Technology. 2009.

14. Martin R, Miller J. Applications of Californium-252 Neutron Sources in Medicine, Research, and Industry. Americas Nuclear Energy Symposium. 2002.
15. Fantidis J, Potolias C, Vordos N, Bandekas D. Optimization study of a transportable neutron radiography system based on a ^{252}Cf neutron source. Moldavian Journal of the Physical Sciences. 2011;10(1):121-31.
16. ICRU. Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement (Report 44). ICRU, Bethesda. 1989.
17. Rivard MJ, Wierzbicki JG, Van den Heuvel F, Martin RC, McMahon RR. Clinical brachytherapy with neutron emitting ^{252}Cf sources and adherence to AAPM TG-43 dosimetry protocol. MEDICAL PHYSICS-LANCASTER PA-. 1999;26:87-96.
18. Paredes L, Azorin J, Balcázar M, Francois J. Neutrons absorbed dose rate calculations for interstitial brachytherapy with ^{252}Cf sources. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. 2007;580(1):582-5.
19. Melhus CS, Rivard MJ, Kirk BL, Leal LC. Clinical brachytherapy dosimetry parameters and mixed-field dosimetry for a high dose rate Cf-252 brachytherapy source. The Monte Carlo method: Versatility unbounded in a dynamic computing world, Amer Nuc Soc. 2005: 269.
20. Krishnaswamy V. Calculated depth dose tables for californium-252 sources in tissue. Physics in Medicine and Biology. 1974;19(6):886.
21. Colvett R, Rossi H, Krishnaswamy V. Dose distributions around a californium-252 needle. Physics in Medicine and Biology. 1972;17(3):356.

An assessment of Dose Enhancement Factor in Presence of Boron and Gadolinium Nanoparticles Inside Tumour in Neutron Capture Therapy by Monte Carlo Method

Ebrahim Golmakani,

Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Reza Ganji,

Assistant Professor of Orthopedics, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Mohsen Abad,

Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Homa Rezaei Moghaddam,

MSc of Medical Physics, Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Mahdi Bakhshabadi,

MSc of Nuclear Physics, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Mohammad Mehrpouyan,

MSc of Medical Physics, Department of Nutrition and Biochemistry, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Mohsen Khosroabadi,

MSc of Medical Physics, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Ramin Shahraini

Assistant Professor of Radiology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Received:12/06/2014, Revised:24/07/2014, Accepted:29/08/2014

Corresponding Author:

Mohsen Khosroabadi

Address: Bojnourd, South Shariatee Street, Shahid Karimi Rad Alley, Vice Chancellor for Research and Technology, North Khorasan University of Medical Sciences.

E-mail:

mohsen.khosroabadi83@gmail.com

Abstract

Background: The aim of this study is to assess of dose enhancement effect in tumour in presence of ^{10}B , ^{157}Gd , ^{10}B nanoparticles and ^{157}Gd nanoparticles in radiotherapy through neutron capture by Monte Carlo method.

Materials and Methods: A ^{252}Cf brachytherapy source AT model was simulated by Monte Carlo method code MCNPX and its TG-43 parameters were calculated and compared with previous corresponding data. This ^{252}Cf brachytherapy source was used as a neutron source in neutron capture therapy. Dose enhancement factor was compared in tumour in presence of ^{10}B , ^{157}Gd , ^{10}B nanoparticles and ^{157}Gd nanoparticles for the concentrations of 100, 200 and 500 ppm of each capture agents in neutron capture. For this aim, around the ^{252}Cf source, a spherical soft tissue phantom and a tumour containing each capture agents were considered.

Results: Calculated air kerma strength and dose rate constant for ^{252}Cf source equals to $0.306 \text{ cGy cm}^2/\text{h}\mu\text{g}$ and 5.782 cGy/Uh respectively. Among examined agents, maximum DEF belonged to ^{10}B and ^{10}B nanoparticles in concentration of 500 ppm. These values were reported as 1.06 and 1.08 respectively.

Conclusion: IN this study, air kerma strength and dose rate constant indicate difference of %7.27 and %1.10 with other corresponding values. In dose enhancement point of view, capture agents containing ^{10}B are more useful in neutron capture therapy. In the same concentrations, dose enhancement factor for capture agents in nanoparticles form is higher than the presence of capture agents in atomic form. So, it is preferable to use of nanoparticle capture agent rather than atomic form. However, it should be noted that before clinical usage of this agents, other medical, chemical and physical criteria should be considered, for their comparison, in selection of capture agents in neutron capture therapy.

Keywords: nanoparticles, dose enhancement factor, neutron capture therapy, Monte Carlo simulation.