



بررسی تاثیر انرژی باریکه‌ی فوتونی، در برآورد بهبود دز تومور بارگذاری شده توسط نانوذرات میله‌ای و کروی شکل ید، گادولینیوم و لوتشیوم با استفاده از کد MCNPX

دللی، نرجس*^(۱) صدرممتاز، علیرضا^(۱) رستمی ملومه، محمد^(۲)

۱. دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

۲. دانشگاه علم و صنعت، دانشکده متالوژی، گروه مواد

چکیده:

استفاده از نانو ذرات به دلیل خواص ویژه فیزیکی و شیمیایی، در حوزه‌ی پزشکی و درمان در حال گسترش است. در روش استفاده از نانو ذرات در درمان سرطان، تومور نشان‌دار شده تحت تابش اشعه ایکس قرار می‌گیرد و تابش‌های ثانویه حاصل از نانوذرات، موجب افزایش دز جذبی به صورت موضعی می‌شوند. در این مطالعه، تومور به ابعاد $2/2 \times 2/2 \times 2/2$ cm و در عمق 4cm با نانوذرات کروی و میله‌ای شکل ید، گادولینیوم و لوتشیوم بارگذاری شد. نتایج نشان داد، نانو ذرات کروی شکل ید به لحاظ افزایش دز، موثرتر از نانوذرات کروی و میله‌ای شکل گادولینیوم و لوتشیوم می‌باشد. همچنین انرژی بهینه برای نانوذرات ید و گادولینیوم 75 کیلوالکترون ولت و برای نانوذرات لوتشیوم 55 کیلوالکترون ولت بدست آمد. همچنین مشاهده شد با افزایش عمق تومور، میزان دوز جذبی آن کاهش می‌یابد که دلیل این امر تضعیف فوتون در هنگام قرارگیری در بافت می‌باشد.

کلمات کلیدی: ضریب بهبود دز جذبی، نانوذرات، ید، گادولینیوم، لوتشیوم، کد MCNPX

Investigation of the effect of photon beam energy on estimation of the improvement of dose in tumor loaded with iodine, gadolinium and lutetium nanoparticles, using MCNPX code

Narjes, dalili^{1*} Alireza, sadrmomtaz¹ Mohammad, rostami malomeh²

1. Affiliation: university of guilan, Basic science faculty, Department of physics

2. Iran university of science and technology, Department of materials

Abstract:

Using nanoparticle is developing in the medical and treatment area because of its physical and chemical properties. In using nanoparticles in treating the cancer, the marked tumor is irradiated with X-ray and the secondary radiation of nanoparticles increase the absorbed dose, topically. In this study, a tumor with dimension of $2.2 \times 2.2 \times 2.2$ cm is located on the spherical and bar-shaped particles of iodine, gadolinium and lutecium. The results show that the spherical particles of iodine are more effective than the spherical and bar-shaped nanoparticles of gadolinium and lutecium. and also the optimal energy of iodine and gadolinium nanoparticles is 57 keV whereas for lutecium it is 77 keV. And it is observed that increasing the depth of tumor cause decreasing the absorbed dose, so the photon get waken when locating on the tissue.

Keywords: dose enhancement factor, iodine, gadolinium and lutetium nanoparticles, MCNPX code

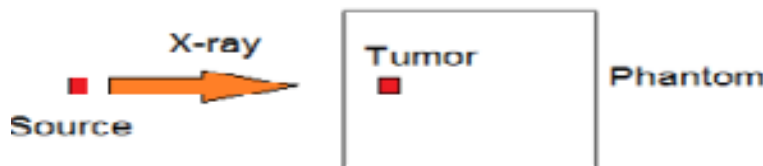
۱. مقدمه:

در پرتودرمانی از پرتوهای یونساز مانند پرتوهای ایکس، گاما و ذرات با انرژی بالا به طور گسترده‌ای برای درمان تومورهای سرطانی به شکل جامد، استفاده می‌گردد. متأسفانه پرتوهای یونساز توانایی تشخیص سلول‌های سرطانی از سلول‌های سالم را ندارند [1,2]. بنابراین بافت سالم در اثر پرتودرمانی برای ریشه کن کردن سلول‌های سرطانی، آسیب می‌بیند هدف اصلی از بکارگیری نانوذرات در تومورهای خاص در پرتودرمانی، بهبود نتیجه‌ی پرتودرمانی با افزایش سمیت برای تومورها و کاهش آن برای سلول‌های سالم می‌باشد. [3,4]. در این روش از یک ترکیب شیمیایی متشکل از نانوذره برای نشان‌دار کردن سلول‌های تومور استفاده می‌شود. در واقع، فعالیت شدید سلول‌های سرطانی و عریض بودن مویرگ‌ها در ناحیه‌ی تومور نسبت به بافت سالم، موجب می‌شود که ترکیبات حاوی نانوذرات که دارای مولکول‌های بزرگ‌تری نسبت به مواد مغذی موجود در رگ‌ها هستند، بیشتر در ناحیه‌ی تومور جذب شوند [5].

نانوذرات را می‌توان به روش‌های مختلفی دسته‌بندی کرد. از نظر اندازه، شکل و مواد سازنده می‌توانند متفاوت باشند. هرکدام از نانوذرات ظرفیت بارگیری دارو، رهایش، و ماندگاری متفاوت دارند. نانوذرات از نظر شکل ظاهری به انواع زیر تقسیم شده‌اند. درختسان‌ها^۱، نانوسفرها^۲، نانوکپسول‌ها^۳، لیپوزومها^۴، میسلها^۵، فولرن‌ها و نانولوله‌ها^۶، پلیمرزومها^۷. [6]

با توجه به این که انجام آزمایش‌ها در یک تومور واقعی مشکلات مخصوص به خود را ایجاد می‌کند و ارزیابی این روش درمانی با استفاده از آزمایش‌های تجربی مقرون به صرفه نیست. در این روش، مدل آماری همانند آنچه در واقعیت اتفاق می‌افتد، تشکیل می‌شود و با کمک اعداد تصادفی و حرکت تصادفی ذرات موثر در پدیده‌ی مورد نظر چندین بار تکرار می‌گردد. از این رو، همانندسازی با روش مونت-کارلو را می‌توان یک آزمایش نظری دانست. در تحقیق پیش رو از نانوذرات ید، گادولینیوم و لوتشیوم کروی و میله‌ای شکل به منظور افزایش کیفیت درمان (حداکثر تخریب بافت‌های سرطانی و حداقل آسیب به بافت‌های سالم) توسط کد MCNPX مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار:



شکل ۱- نمای شماتیک هندسه‌ی مساله

¹ Dendrimers

² Nanospheres

³ Nanocapsules

⁴ Liposomes

⁵ Micelles

⁶ Fullerenes and nanotubes

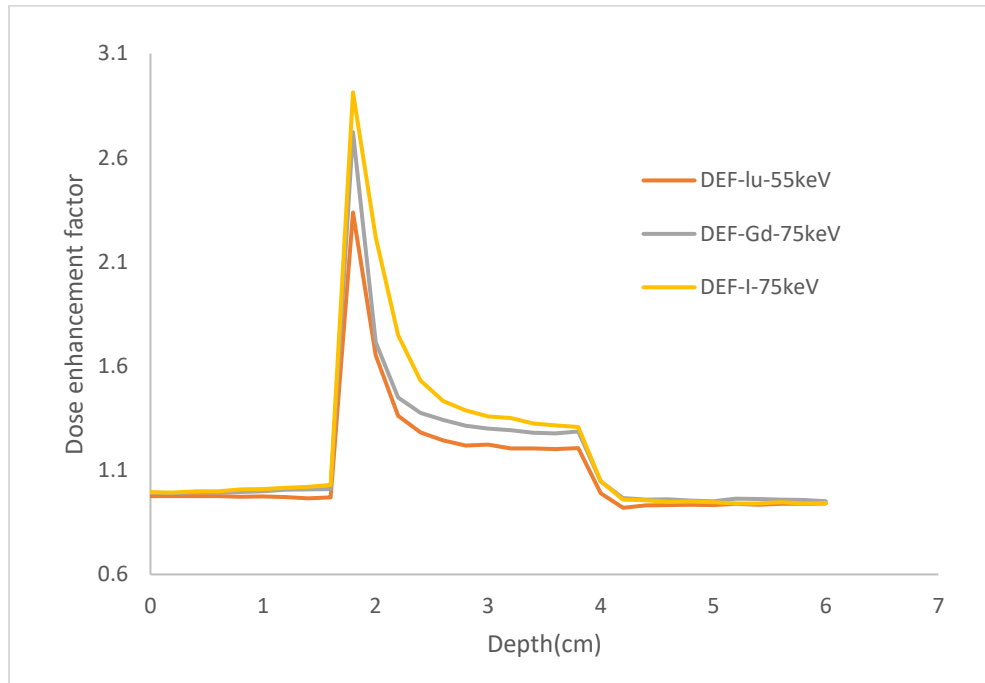
⁷ Polymersomes

هندسه‌ی کلی فانتوم استفاده شده به شکل مکعبی با اندازه ی $16 \times 16 \times 16$ سانتی متر مکعب، که جنس آن بافت معمولی که شامل چهار عنصر می باشد در نظر گرفته شد. (هیدروژن $1/10/1$ ، کربن $1/11/1$ ، نیتروژن $2/6/2$ ، اکسیژن $76/2/2$) که توسط کمیته بین المللی اندازه گیری پرتو (ICRU) تعریف شده است. درون آن نیز، تومور به اضلاع $2/2$ cm و در عمق 4 cm قرار گرفته است [7] و محیط، کره‌ای به شعاع 70 cm فرض شد. چشمه پرتوایکس با فاصله ی 50 سانتی متر از سطح به صورت سطحی - صفحه‌ای و اندازه‌ی آن $2/2 \times 2/2$ سانتی متر که راستای انتشار پرتوها در خلاف جهت محور Y و به صورت تکفام لحاظ شده است. (تابش‌های تکفام حاصل از سینکروترون) و همچنین تومور با نانوذرات کروی و میله‌ای شکل گادولینیوم، لوتشیم و ید با غلظت‌های مختلف نشان دار شد. از آنجایی که هر یک گرم جرم تومور، یک میلی لیتر است، در نتیجه برای محاسبه غلظت، می توان از تقسیم جرم حل شونده بر جرم حلال (و نه محلول) استفاده کرد، جرم گادولینیوم، لوتشیم و ید در هر میلی لیتر (یک گرم از تومور) به عنوان غلظت در نظر گرفته شد. برای ایجاد غلظت مورد نظر برای نانوذرات کروی شکل ابتدا با توجه به جرم گادولینیوم، لوتشیم و ید مطابق با غلظت مورد نظر و چگالی آن، حجم کل گادولینیوم، لوتشیم و ید محاسبه شد سپس با توجه به شعاع نانوذره، حجم هر نانوذره محاسبه گردید. جهت شبیه سازی نانوذرات میله‌ای، این نانوذرات به صورت استوانه‌های نانویی تعریف شدند (شعاع 50 نانومتر) برای ایجاد شرایط یکسان برای نانوذرات کروی و میله‌ای شکل، شعاع و ارتفاع نانوذرات میله ای به شکلی انتخاب شد که حجم نانوذرات کروی و میله‌ای یکسان باشد. (کره‌های نانویی و استوانه‌های نانویی تقریب خوبی از نانوذرات کروی شکل و میله‌ای شکل می‌باشد)

در نتیجه امکان محاسبه‌ی تعداد کل نانوذره ها فراهم گشت. از آنجایی که برای توزیع یکنواخت نانوذرات در تومور با استفاده از ساختارهای تکرار شونده، ابتدا حجم تومور از شبکه های مکعبی شکل پر می‌شود. برای بدست آوردن حجم هر شبکه‌ی مکعبی، حجم کل تومور بر تعداد کل نانوذرات تقسیم گردید. با معلوم بودن حجم هر وکسل، اضلاع آن برای اعمال در فایل ورودی MCNPX قابل محاسبه شد چگالی جرمی نانوذرات گادولینیوم، لوتشیم و ید به کار رفته در تومور برای غلظت 50 میلی گرم نانوذرات بر میلی لیتر به ترتیب $1/044$ ، $1/045$ و $1/040$ بدست آمد.

نتایج:

وجود نانوذرات در ناحیه‌ی تومور و پرتو دهی با فوتون‌های ایکس در محدوده کیلوولتاژ موجب می‌شود، جذب فوتوالکتریک با احتمال بالا رخ داده و الکترون‌های ثانویه با برد کم، انرژی خود را در ناحیه تومور به جا گذاشته و دز نسبتاً زیادی به تومور وارد شود که در این صورت بازدهی درمان افزایش می‌یابد. با توجه به شکل (۲) ضریب بهبود دز جذبی برای تومور نشان دار شده توسط نانوذرات ید، بیشتر از نانوذرات گادولینیوم و لوتشیم محاسبه شد. دز جذبی در حضور نانوذرات ید، گادولینیوم و لوتشیم به ترتیب 1.13×10^{-13} ، 1×10^{-13} و 8.92×10^{-14} در نتیجه نانوذرات ید به لحاظ افزایش دز موثرتر از نانوذرات گادولینیوم و لوتشیم می‌باشد. علاوه بر نوع نانوذرات، شکل و نحوه‌ی قرار گیری نانوذرات درون تومور می‌تواند برافزایش فاکتور بهبود دز موثر باشد. مقادیر به دست آمده در جدول ۱ مشاهده می‌شود.



شکل ۲- ضریب بهبود دز جذبی در حضور نانوذرات کروی ید، گادولینیوم و لوتسیم در انرژی بهینه

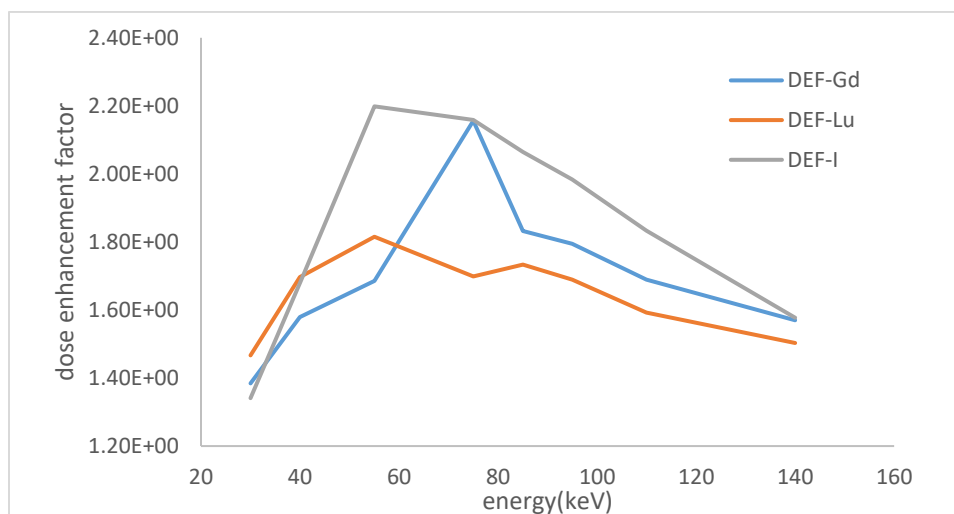
جدول ۱- دز جذبی و ضریب بهبود دز جذبی برای غلظت ۵۰ میلی گرم نانوذرات کروی و میله‌ای بر میلی لیتر

DEF	دز جذبی بدون حضور نانوذرات (گری)	دز جذبی در حضور نانوذرات (گری)	شکل	انرژی (keV)	نوع نانوذرات
1.87	4.77×10^{-14}	8.92×10^{-14}	کروی	55	لوتسیم (Lu)
1.37	4.77×10^{-14}	6.51×10^{-14}	میله ای در راستای محور y		
1.82	4.77×10^{-14}	8.65×10^{-14}	میله ای در راستای محور Z		
2.25	5.03×10^{-14}	1.13×10^{-13}	کروی	75	ید (I)
1.43	5.03×10^{-14}	7.21×10^{-14}	میله ای در راستای محور y		
2.16	5.03×10^{-14}	1.08×10^{-13}	میله ای در راستای محور Z		
1.99	5.03×10^{-14}	1×10^{-13}	کروی	75	گادولینیوم (Gd)
1.46	5.03×10^{-14}	7.35×10^{-14}	میله ای در راستای محور y		
1.85	5.03×10^{-14}	9.32×10^{-14}	میله ای در راستای محور Z		

مطابق جدول ۱ بیشترین دز جذبی در حضور نانوذرات کروی ید، گادولینیوم و لوتسیم بدست آمد، و بعد از آن مربوط به نانوذرات میله‌ای شکل می باشد که البته نحوه‌ی قرار گیری این نوع نانوذرات بر میزان ضریب بهبود دز جذبی موثر است. برای مثال زمانی که نانوذرات در راستای محور Z قرار می گیرند و جهت تابش فوتون های چشمه خلاف جهت محور y باشد دز جذبی بدست آمده بیشتر از زمانی است که نانوذرات در راستای محور y

قرار می‌گیرند. به دلیل این که فوتون‌های بیشتری در تماس با سطح جانبی نسبت به سطح تخت قاعده استوانه‌های نانویی می‌باشند و با آنان برهمکنش می‌دهند در نتیجه ذرات ثانویه‌ی بیشتری تولید خواهد شد.

با توجه به شکل (۳) و جدول ۲ از فوتون‌های تکفام با انرژی موثر ۳۰، ۴۰، ۵۵، ۷۵، ۸۵، ۹۵، ۱۱۰ و ۱۴۰ کیلو الکترون ولت در حضور نانوذرات میله‌ای شکل (در راستای محور Z) ید، گادولینیوم ولوتشیم بهره‌گرفته شد. تا انرژی بهینه که در آن، افزایش دز به مقدار بیشینه می‌رسد، بدست آید. انرژی بهینه برای نانوذرات لوتشیم، ۵۵ کیلو الکترون ولت، برای نانوذرات گادولینیوم، ۷۵ کیلو الکترون ولت و برای نانوذرات ید ۵۵ و ۷۵ کیلو الکترون ولت به دست آمد. که این مقدار تقریباً ۲۴.۸۰ کیلو الکترون ولت بیشتر انرژی لبه‌ی k عنصر گادولینیوم، ۲۱.۸۳ تا ۴۱.۸۳ کیلو الکترون ولت بیشتر از انرژی لبه‌ی k عنصر ید و ۸.۳ کیلو الکترون ولت کمتر از انرژی لبه‌ی k عنصر لوتشیم می‌باشد.

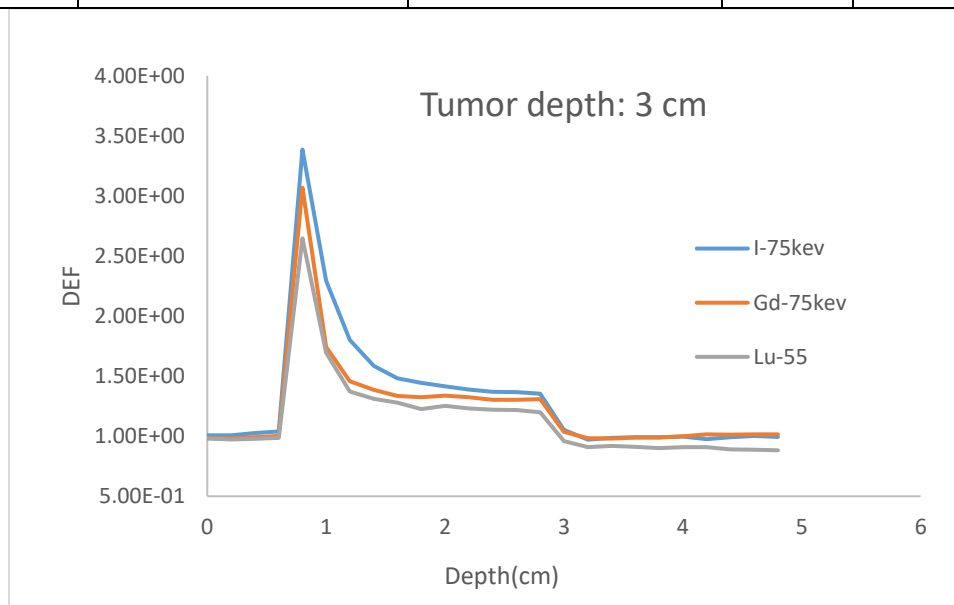


شکل ۳- ضریب بهبود دز جذبی در حضور نانوذرات میله‌ای شکل (در راستای محور Z) ید، گادولینیوم و لوتشیم در انرژی‌های مختلف

جدول ۲ ضریب بهبود دز جذبی و دز جذبی در حضور نانوذرات و عدم حضور نانوذرات در انرژی‌های مختلف

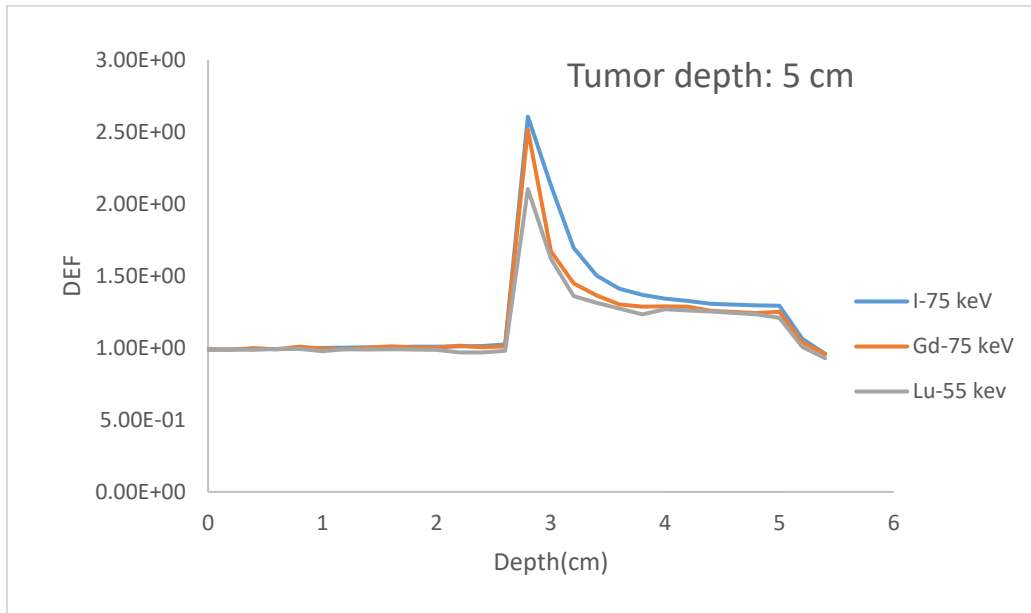
DEF	دز جذبی بدون حضور نانوذرات (Gy)	دز جذبی در حضور نانوذرات (Gy)	انرژی (keV)	نوع نانوذرات
1.38	7.29×10^{-14}	1.01×10^{-13}	30	گادولینیوم (Gd)
1.58	5.83×10^{-14}	9.21×10^{-14}	40	
1.69	4.77×10^{-14}	8.03×10^{-14}	55	
2.16	5.03×10^{-14}	1.08×10^{-13}	75	
1.83	5.51×10^{-14}	1.01×10^{-13}	85	
1.79	6.12×10^{-14}	1.10×10^{-13}	95	
1.69	7.21×10^{-14}	1.22×10^{-13}	110	
1.57	9.75×10^{-14}	1.53×10^{-13}	140	
1.47	7.29×10^{-14}	1.07×10^{-13}	30	لوتشیم (Lu)
1.70	5.83×10^{-14}	9.89×10^{-14}	40	
1.82	4.77×10^{-14}	8.65×10^{-14}	55	
1.70	5.03×10^{-14}	8.54×10^{-14}	75	
1.73	5.51×10^{-14}	9.54×10^{-14}	85	

1.69	6.12×10^{-14}	1.03×10^{-13}	95	ید (I)
1.59	7.21×10^{-14}	1.15×10^{-13}	110	
1.50	9.75×10^{-14}	1.46×10^{-13}	140	
1.34	7.29×10^{-14}	9.78×10^{-14}	30	
1.68	5.83×10^{-14}	9.79×10^{-14}	40	
2.20	4.77×10^{-14}	1.05×10^{-13}	55	
2.16	5.03×10^{-14}	1.08×10^{-13}	75	
2.06	5.51×10^{-14}	1.14×10^{-13}	85	
1.98	6.12×10^{-14}	1.21×10^{-13}	95	
1.83	7.21×10^{-14}	1.32×10^{-13}	110	
1.58	1.54×10^{-13}	1.50×10^{-13}	140	

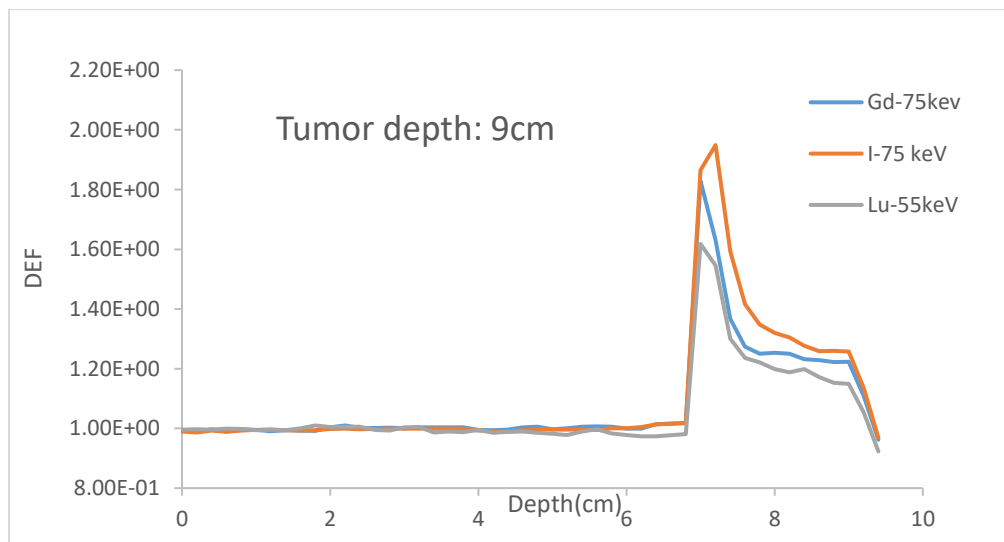


شکل ۳ ضریب بهبود دز جذبی در حضور نانوذرات کروی ید، گادولینیوم و لوتشیوم در عمق ۳ سانتی متر

برای نشان دادن اینکه عمق تومور چه تاثیری بر این روش درمان دارد، تومور در عمق ۳، ۵ و ۹ سانتی‌متر قرار گرفت. دز جذبی در حضور نانوذرات لوتشیوم برای انرژی ۵۵ کیلو الکترون ولت در عمق ۳، ۵ و ۹ سانتی متر به ترتیب 1.05×10^{-13} ، 7.61×10^{-14} و 3.75×10^{-14} گری و در حضور نانوذرات ید برای انرژی ۷۵ کیلو الکترون ولت (انرژی بهینه) در عمق ۳، ۵ و ۹ سانتی‌متر به ترتیب 1.32×10^{-13} ، 9.72×10^{-14} و 5×10^{-14} گری و در حضور نانوذرات گادولینیوم برای انرژی ۷۵ کیلو الکترون (انرژی بهینه) در عمق ۳، ۵ و ۹ سانتی‌متر به ترتیب 1.14×10^{-13} ، 8.60×10^{-14} و 4.42×10^{-14} گری بدست آمد.



شکل ۴ ضریب بهبود دز جذبی در حضور نانوذرات کروی ید، گادولینیوم و لوتشیوم در عمق ۵ سانتی متر



شکل ۵- ضریب بهبود دز جذبی در حضور نانوذرات کروی ید، گادولینیوم و لوتشیوم در عمق ۹ سانتی متر

بحث و نتیجه‌گیری:

در این مطالعه نانوذرات کروی و میله‌ای شکل، ید، گادولینیوم و لوتشیوم به صورت واقعی در حجم تومور تعریف شدند. که نانوذرات کروی شکل به لحاظ افزایش دز موثرتر می‌باشند.

حضور نانوذرات موجب افزایش دز جذبی درون تومور می‌شود این افزایش دز در قسمت ابتدایی تومور چشمگیر تر است البته میزان افزایش دز برای نانوذرات مختلف و انرژی‌های مختلف متفاوت می‌باشد.

انرژی بهینه (ضریب بهبود دز جذبی، ماکزیمم می‌شود)، برای نانوذرات ید ۵۵ تا ۷۵ کیلو الکترون ولت (بالتر از انرژی لبه‌ی k)، گادولینیوم ۷۵ کیلو الکترون ولت (بالتر از انرژی لبه‌ی k) و برای نانوذرات لوتشیوم ۵۵ کیلو الکترون ولت (پایین تر از انرژی لبه‌ی k) به دست آمد.



مراجع:

- [1] J.K. Kim ,S. J.Seo, et al. , (2012), “Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton irradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticle ”, *Phys Med Biol*;57(24):8309-23
- [2] C.Kirkby, E.Ghasroddashti , (2015), “Targeting mitochondria in cancer cells using gold nanoparticle-enhanced radiotherapy: a Monte Carlo study”, *Med Phys* ;42(2):1119-28
- [3] Misra R, Acharya S, Sahoo SK. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discov Today* 2010;15(19-20):842-50.
- [4] Su XY, Liu PD, Wu H, Gu N. Enhancement of radiosensitization by metal-based nanoparticles in cancer radiation therapy. *Cancer Biol Med* 2014;11(2):86-91
- [5] S Malmir, A.A Molavi. (2017), “The Evaluation of Dose Enhancement within Gold Nanoparticle Radio-Sensitized Tumor Using Proton Therapy” *J Isfahan Med Sch*; 34(408): 1414-22.
- [6] M Kalantari, K Parivar, M salouti et al. (2017), “Breast cancer photothermal therapy by using gold nanorods and tissue distribution of gold nanoparticles in mouse model ” *journal of animal physiology and development*; 10(4):81-96
- [7] H. Ranjbar, M. Shamsaei et al. (2010), “Investigation of the dose enhancement factor of high intensity low mono-energetic X-ray radiation with labeled tissues by gold nanoparticles” *NUKLEONIKA* ;55(3):307-312.