



ارزیابی دز جذبی استخوان برای رادیونوکلئیدهای گسیلنده بتا با استفاده از فانتوم وکسلی انسانی بوسیله شبیه‌سازی GATE

علیرضا صدرممتاز^۱، مازیار محمدی قلعه‌بین^{۱*}

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، صندوق پستی: ۴۱۹۳۸۳۳۶۹۷، رشت - ایران.

چکیده:

رادیوداروهای استخوان‌خواه نقش مهمی را در درمان متاستازهای دردناک استخوان ایفا می‌کنند. ستون فقرات یکی از شایع‌ترین مکان‌های متاستاز استخوانی می‌باشد. هدف از این مطالعه مقایسه دزیمتری رادیوداروهای استخوان‌خواه گسیلنده بتا می‌باشد. از کد GATE برای شبیه‌سازی ترابرد تابش در یک فانتوم وکسلی انسانی استفاده شد. مقادیر دز جذبی (S-values) برای رادیونوکلئیدهای ^{33}P ، ^{90}Y ، ^{153}Sm و ^{166}Ho در استخوان‌های ستون فقرات و اجزای آن، خاجی، جناغ و دنده‌ها محاسبه شدند. ^{90}Y بالاترین و ^{33}P پایین‌ترین مقدار دز را به استخوان منتقل می‌کنند. بالاترین دز جذبی در بین اجزای ستون فقرات مربوط به ستون فقرات قفسه سینه (لایه اسفنجی) می‌باشد. در دیگر بخش‌ها، استخوان خاجی بالاترین دز جذبی و استخوان جناغ و دنده‌ها در مرتبه بعدی قرار می‌گیرند.

کلیدواژه‌ها: GATE، دزیمتری، فانتوم وکسلی، متاستاز استخوانی.

Evaluation of bone absorbed dose for beta-emitter radionuclides using human voxel phantom by GATE simulation

Alireza Sadremomtaz¹, Maziyar Mohammadi Ghalebini^{1*}

1. Department of Physics, Faculty of Science, University of Guilan, P.O.BOX: 4193833697, Rasht, Iran.

Abstract

Bone-seeking radiopharmaceuticals perform an important role in the treatment of painful bone metastases. The spine is one of the most common sites of bone metastasis. The aim of this study was to compare the dosimetry of bone-seeking beta-emitter radiopharmaceuticals. The GATE code was used to simulate the radiation transport in a human voxel phantom. Absorbed dose values (S-values) for radionuclides: ^{33}P , ^{90}Y , ^{153}Sm , and ^{166}Ho were calculated in the spine and its components, sacrum, sternum and ribs. ^{90}Y transmits the highest and ^{33}P the lowest dose to the bone. The highest absorbed dose among the components of the spine is related to the thoracic spine (spongiosa layer). In other segments, the sacrum is the highest absorbed dose and the sternum and ribs are next.

Keywords: GATE, Dosimetry, Voxel phantom, Bone metastases.

Email: mohamadi.maziyar@yahoo.com

۱. مقدمه

استخوان یک محل متاستاتیک متداول در سرطان است. ستون فقرات یکی از شایع‌ترین مکان‌های متاستاز استخوان است که در بیماران مبتلا به سرطان رشد یافته، به ویژه سرطان پروستات، ریه و پستان رخ می‌دهد. درد غیرقابل تحمل یکی از علائم اصلی متاستازهای استخوانی است که کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱،۲]. درمان متاستاز استخوان شامل داروها (مسکن‌های خالص، هورمون‌ها، شیمی درمانی و سایر موارد)، پرتودرمانی خارجی، جراحی و رادیونوکلیئید درمانی هدفمند با استفاده از رادیوداروهای استخوان‌خواه می‌باشند. از مزایای رادیونوکلیئید درمانی هدفمند می‌توان به پتانسیل درمان همزمان چندین مکان متاستاتیک، عدم تضاد با دیگر درمان‌ها، تجویز آسان و احتمال استفاده مکرر از آن اشاره کرد [۳]. شناسایی رادیونوکلیئیدهای مناسب و عوامل استخوان‌خواه برای دستیابی به رادیونوکلیئید درمانی موثر ضروری است [۴]. عوامل فیزیکی مانند انرژی، نیمه عمر و دامنه نفوذ بافت رادیونوکلیئیدها بر اثربخشی درمان تأثیر می‌گذارند. از رادیونوکلیئیدهای مختلف برای درمان متاستازهای دردناک استخوان مانند رادیونوکلیئیدهای ساطع کننده بتا و آلفا استفاده می‌شود [۵]. ^{89}Sr و ^{32}P اولین رادیونوکلیئیدهایی بودند که برای درمان تسکینی متاستازهای استخوانی ارزیابی شدند [۶]. دز جذب شده یکی از عوامل مهم در ارزیابی آسیب تابش به بافت است. از آنجا که اندازه‌گیری واقعی دز جذبی اندام‌های داخلی یا بسیار دشوار یا در عمل انجام شدنی نیست، به این منظور یکی از روش‌های متداول تخمین دز جذبی استفاده از شبیه‌سازی‌های مونت کارلو می‌باشد. در طول سال‌ها، بسیاری از پژوهشگران از چندین کد شبیه‌سازی استفاده کرده و مدل‌های مبتنی بر انسان و حیوان، مدل‌های ریاضی و وکسلی را برای کاربردهای دزیمتری تهیه کرده‌اند [۷].

در این مطالعه با استفاده از کد مونت کارلو GATE، دزیمتری استخوان با استفاده از رادیونوکلیئیدهای استخوان‌خواه انجام شد و برای این منظور از فانتوم وکسلی انسانی مرجع زن ICRP110 استفاده شد [۸]. این فانتوم، آناتومی بدن انسان را به طور کامل و با جزئیات مشخص می‌کند. بنابراین، محاسبات دز جذبی استخوان‌ها با جزئیات اعضای تشکیل دهنده آن، انجام شد. در این پژوهش، چندین رادیونوکلیئید گسیلنده بتا از نظر میزان انتقال دز به استخوان‌های ستون فقرات، خاجی، جناغ و دنده‌ها مورد بررسی قرار گرفتند.

۲. روش کار

در این پژوهش از vGATE v.8.2 که برای کاربردهای دزیمتری نیز گسترش یافته است استفاده شد. GATE یک کد قوی برای ترابرد تابش می‌باشد که بر اساس جعبه ابزار شبیه سازی GEANT4 ساخته شده است و بنابراین از یک پایگاه داده بسیار بزرگ بهره می‌برد [۹]. در این شبیه‌سازی از تصویر فانتوم انسانی زن مرجع (ICRP110) با تعداد پیکسل $299 \times 137 \times 348$ به عنوان فانتوم و چشمه وکسلی استفاده شد [۱۰]. برای هر بخش از فانتوم که نشان دهنده اعضای مختلف بدن می‌باشد، مواد تشکیل دهنده مرتبط با آن تعریف شد. در مرحله اول، برای اعتبارسنجی شبیه‌سازی مطابق با مطالعه Villoing و همکارانش از رادیونوکلیئید ^{131}I با قرارگیری آن در اندام‌های کبد، مغز و تیروئید برای محاسبه دز خود-جذبی استفاده شد [۱۱]. در مرحله دوم، شبیه‌سازی‌ها با رادیونوکلیئیدهای استخوان‌خواه گسیلنده بتا: ^{32}P ، ^{90}Y ، ^{153}Sm و ^{166}Ho با قرارگیری آن‌ها در استخوان بدن انجام شد. مشخصات فیزیکی رادیونوکلیئیدهای ذکر شده در جدول ۱ ارائه شده است [۱۲]. رادیونوکلیئیدها به صورت گسترده در بافت اندام چشمه توزیع شدند و طیف انرژی گسیلنده‌های بتا برای تعریف چشمه لحاظ شد. در تعریف چشمه، فعالیت لحاظ نشده است و خروجی شبیه‌سازی بر اساس واحد ذره به دست آمد. بسته استاندارد فیزیک الکترومغناطیسی GATE، که شامل اثر فوتوالکتریک، کامپتون، تابش ترمزی، یونیزاسیون الکترون، پراکندگی چندگانه الکترون و پوزیترون، تبدیل گاما و نابودی پوزیترون-الکترون است، در تمام شبیه‌سازی‌ها مورد استفاده قرار گرفت. برنامه GATE با تولید عدد تصادفی Mersenne Twister و با تعداد کل ذرات اولیه ۲۰ میلیون اجرا شد. GATE شامل سازوکاری به نام DoseActor است که تصاویر سه بعدی از انرژی نهشت یافته و دز جذبی (نقشه توزیع دز) در یک حجم مشخص ایجاد می‌کند. در GATE v.8.2، DoseActor همچنین می‌تواند دز جذبی و انرژی نهشت یافته را در نواحی که توسط مجموعه‌ای از وکسل‌ها تعریف شده محاسبه کند و نتیجه را در یک فایل متنی صادر کند. این نواحی، از یک فایل تصویری حاوی شناسه‌ها (عدد صحیح) خوانده می‌شوند. هر شناسه در تصویر منطقه‌ای

را مشخص می‌کند که در آن تمام انرژی‌ها، جمع شده و دز در حین شبیه‌سازی محاسبه می‌شود. این خروجی به ما امکان می‌دهد تا عدم قطعیت آماری مجموعه‌ای از وکسل‌ها را بدست آوریم [۱۳]. در این مطالعه، برای هر رادیونوکلئید شبیه‌سازی به صورت مجزا اجرا شد و نتایج دز جذبی برای استخوان‌های ستون فقرات و اجزای تشکیل دهنده آن، استخوان‌های خاجی، جناغ و دنده‌ها محاسبه و بررسی گردید.

جدول ۱. مشخصات فیزیکی رادیونوکلئیدهای مورد استفاده در شبیه‌سازی.

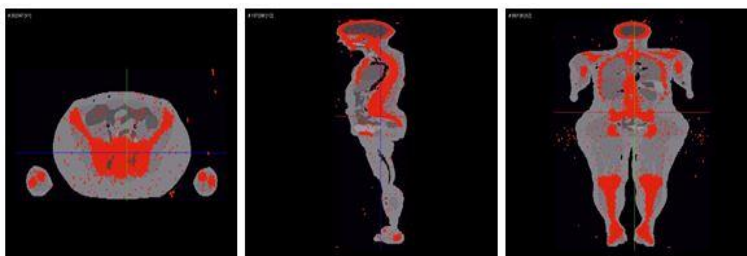
رادیونوکلئید		مد واپاشی	نیمه عمر	انرژی گسیل شده (تبدیل هسته‌ای/MeV)	
				الکترون	فوتون
³² P	β^-	۲۵/۳۴ روز	۰/۰۷۶۴	۰/۰۷۶۴	-
⁹⁰ Y	β^-	۶۴/۱۰ ساعت	۰/۹۳۳۱	۰/۹۳۳۱	-
¹³¹ I	β^-	۸۰/۰۲ روز	۰/۱۹۱۸	۰/۵۷۴۶	۰/۳۸۲۸
¹⁵³ Sm	β^-	۴۶/۵۰ ساعت	۰/۲۶۹۹	۰/۲۶۹۹	۰/۰۶۴۳
¹⁶⁶ Ho	β^-	۲۶/۸۰ ساعت	۰/۶۹۶۳	۰/۶۹۶۳	۰/۰۳۰۱

۳. نتایج

دزهای جذبی محاسبه شده (S-value) برای تمام شبیه‌سازی‌ها با توزیع همگن رادیونوکلئیدها و با استفاده از مدل فانتوم وکسلی انسانی انجام شد. در تمام شبیه‌سازی‌ها عدم قطعیت آماری قابل قبول (عدم قطعیت نسبی کمتر از ۵/۰٪ برای خود-جذبی) بدست آمد. به منظور اعتبارسنجی فانتوم مرجع زن مورد استفاده در این شبیه‌سازی، نتایج با داده‌های به دست آمده از مطالعه پیشین مقایسه شدند. Villoing و همکارانش مطالعه‌ای دزیمتری با همین فانتوم انجام داده‌اند، به همین منظور مطابق با این مطالعه، با قرار دادن ¹³¹I در سه اندام کبد، تیروئید و مغز، محاسبات دز خود-جذبی (S-value) هر یک از این اندام‌ها انجام شد [۱۱]. نتایج این محاسبات و مقایسه آن با مطالعه پیشین در جدول ۲ ارائه شده است. این مقایسه نتایج نشان می‌دهد که درصد اختلاف نسبی همه موارد کمتر از ۱ درصد می‌باشد. پس می‌توان نتیجه گرفت داده‌های به دست آمده از این شبیه‌سازی با استفاده از فانتوم انسانی با مطالعه پیشین در توافق خوبی است. نتایج حاصل از شبیه‌سازی و محاسبات دزیمتری برای رادیونوکلئیدهای استخوان‌خواه ³²P، ⁹⁰Y، ¹⁵³Sm، ¹⁶⁶Ho با قرارگیری چشمه در استخوان کل بدن به دست آمد. حاصل نتایج خروجی، نقشه توزیع دز برای این رادیونوکلئیدها است که نمونه‌ای از آن برای چشمه ⁹⁰Y در شکل ۱ قابل مشاهده است. نتایج محاسبات دزیمتری (S-values) برای رادیونوکلئیدهای ذکر شده در ستون فقرات و اجزای تشکیل دهنده آن و در استخوان‌های خاجی، جناغ و دنده‌ها در جدول ۳ ذکر شده است.

جدول ۲. مقایسه نتایج دز خود-جذبی S-value (Gy/Bq.s) چشمه ¹³¹I این شبیه‌سازی با داده‌های ارائه شده توسط Villoing و همکارانش.

اندام یا عضو	جرم اندام (گرم)	نتایج Villoing و همکارانش	نتایج این شبیه‌سازی	اختلاف نسبی
کبد	۱۴۰۰	$2/85 \times 10^{-10}$	$2/87 \times 10^{-10}$	۰/۷۰٪
تیروئید	۱۷	$1/85 \times 10^{-10}$	$1/85 \times 10^{-10}$	۰/۰۰٪
مغز	۱۳۰۰	$3/11 \times 10^{-10}$	$3/12 \times 10^{-10}$	۰/۳۲٪



شکل ۱. نمایش سه بعدی تصویر ترکیبی نقشه توزیع دز با تصویر اصلی فانتوم با قرارگیری چشمه ^{90}Y در استخوان بدن (نمایش با نرم افزار Amira و نواحی رنگی نشان‌دهنده توزیع دز می‌باشند).

جدول ۳. نتایج محاسبات دز جذبی (S-values) در اجزای استخوان‌ها با قرارگیری چشمه‌های ^{33}P ، ^{90}Y ، ^{153}Sm ، ^{166}Ho در استخوان بدن.

مقادیر دز جذبی (Gy/Bq.s) S-values				عضو یا اندام
^{166}Ho	^{153}Sm	^{90}Y	^{33}P	
$1/04 \times 10^{-10}$	$4/75 \times 10^{-10}$	$1/31 \times 10^{-10}$	$1/14 \times 10^{-10}$	ستون فقرات گردن (لایه قشری)
$1/75 \times 10^{-10}$	$7/39 \times 10^{-10}$	$2/26 \times 10^{-10}$	$1/93 \times 10^{-10}$	ستون فقرات گردن (لایه اسفنجی)
$1/04 \times 10^{-10}$	$4/48 \times 10^{-10}$	$1/34 \times 10^{-10}$	$1/14 \times 10^{-10}$	ستون فقرات قفسه سینه (لایه قشری)
$1/86 \times 10^{-10}$	$7/79 \times 10^{-10}$	$2/40 \times 10^{-10}$	$2/02 \times 10^{-10}$	ستون فقرات قفسه سینه (لایه اسفنجی)
$1/02 \times 10^{-10}$	$4/82 \times 10^{-10}$	$1/28 \times 10^{-10}$	$1/13 \times 10^{-10}$	ستون فقرات کمر (لایه قشری)
$1/73 \times 10^{-10}$	$7/29 \times 10^{-10}$	$2/25 \times 10^{-10}$	$1/87 \times 10^{-10}$	ستون فقرات کمر (لایه اسفنجی)
$1/47 \times 10^{-10}$	$6/38 \times 10^{-10}$	$1/89 \times 10^{-10}$	$1/60 \times 10^{-10}$	کل ستون فقرات
$1/70 \times 10^{-10}$	$7/74 \times 10^{-10}$	$2/16 \times 10^{-10}$	$2/07 \times 10^{-10}$	استخوان خاجی
$1/01 \times 10^{-10}$	$4/55 \times 10^{-10}$	$1/36 \times 10^{-10}$	$1/12 \times 10^{-10}$	استخوان جناغ (لایه قشری)
$1/66 \times 10^{-10}$	$7/49 \times 10^{-10}$	$2/10 \times 10^{-10}$	$2/02 \times 10^{-10}$	استخوان جناغ (لایه اسفنجی)
$9/65 \times 10^{-10}$	$4/55 \times 10^{-10}$	$1/20 \times 10^{-10}$	$1/13 \times 10^{-10}$	استخوان دنده‌ها (لایه قشری)
$1/47 \times 10^{-10}$	$7/13 \times 10^{-10}$	$1/74 \times 10^{-10}$	$1/98 \times 10^{-10}$	استخوان دنده‌ها (لایه اسفنجی)

۴. نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه ستون فقرات یکی از مکان‌های متداول متاستازهای استخوانی می‌باشد اما ممکن است مکان‌های دیگر استخوانی بدن نیز تحت تأثیر قرار بگیرند. بنابراین، در این پژوهش علاوه بر ستون فقرات، چند بخش استخوانی دیگر نیز بررسی شدند. نتایج دز جذبی برای رادیونوکلیدهای گسیلنده بتا ^{33}P ، ^{90}Y ، ^{153}Sm ، ^{166}Ho در ستون فقرات و بخش‌های تشکیل دهنده آن (ستون فقرات گردن (لایه قشری

و اسفنجی)، ستون فقرات قفسه سینه (لایه قشری و اسفنجی) و ستون فقرات کمر (لایه قشری و اسفنجی)) و در استخوان خاجی، استخوان جناغ (لایه قشری و اسفنجی) و استخوان دنده‌ها (لایه قشری و اسفنجی) مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به نتایج، برای همه‌ی رادیونوکلیدهای ذکر شده و همه بخش‌های استخوانی، دز جذبی لایه اسفنجی از دز جذبی لایه قشری استخوان بالاتر می‌باشد. در هر رادیونوکلید، بالاترین دز جذبی ستون فقرات مربوط به ستون فقرات قفسه سینه (لایه اسفنجی) می‌باشد و به ترتیب، ستون فقرات گردن (لایه اسفنجی) و ستون فقرات کمر (لایه اسفنجی) در مرتبه بعدی قرار می‌گیرند. در دیگر بخش‌های استخوانی ذکر شده، بالاترین دز جذبی مربوط به استخوان خاجی می‌باشد و به ترتیب، استخوان جناغ و استخوان دنده‌ها در مرتبه بعدی قرار دارند. رادیونوکلید ^{90}Y بالاترین دز جذبی ($1.0 \times 10^{-14} \text{ Gy/Bq.s}$) و رادیونوکلید ^{32}P کمترین دز جذبی ($1.0 \times 10^{-15} \text{ Gy/Bq.s}$) را در کل ستون فقرات دارد. این روند به ترتیب برای استخوان خاجی ($1.0 \times 10^{-14} \text{ Gy/Bq.s}$) و ($2.0 \times 10^{-15} \text{ Gy/Bq.s}$)، استخوان جناغ (لایه اسفنجی) ($1.0 \times 10^{-14} \text{ Gy/Bq.s}$) و ($2.0 \times 10^{-15} \text{ Gy/Bq.s}$)، استخوان دنده (لایه اسفنجی) ($1.0 \times 10^{-14} \text{ Gy/Bq.s}$) و ($1.0 \times 10^{-15} \text{ Gy/Bq.s}$) نیز صادق است. با توجه به اینکه الکترون‌ها نسبت به تابش گاما دز بیشتری را در نزدیکی محل واپاشی بر جای می‌گذارند، این نتیجه ممکن است ناشی از انرژی‌های متفاوت الکترون‌های گسیلی باشد زیرا با توجه به جدول ۱، ^{90}Y بالاترین و ^{32}P پایین‌ترین انرژی الکترون گسیلی را دارد. به عنوان نتیجه‌گیری کلی، روند نزولی انتقال دز رادیونوکلیدهای گسیلنده بتا به بخش‌های استخوانی، به ترتیب ^{90}Y ، ^{166}Ho ، ^{153}Sm ، ^{32}P می‌باشد.

۵. مراجع

- [1] S. Ferreira, I. Dormehl, and M.F. Botelho, *Radiopharmaceuticals for bone metastasis therapy and beyond: a voyage from the past to the present and a look to the future*, Cancer. Biother. Radiopharm. **27**(9), 535 (2012).
- [2] A. Tomasian et al. *Spine cryoablation: pain palliation and local tumor control for vertebral metastases*, Am. J. Neuroradiol. **37**(1), 189 (2016).
- [3] N. Ayati et al. *Treatment efficacy of ^{153}Sm -EDTMP for painful bone metastasis*, Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol. **1**(1), 27 (2013).
- [4] F. J. Daha et al. *Production of ^{177}Lu and formulation of Ethylene diamine tetramethylene phosphonate (EDTMP) kits as a bone-seeking radiopharmaceutical*, Iran. J. Radiat. Res. **7**(4), 229 (2010).
- [5] J. Goyal, and E. S. Antonarakis, *Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases*, Cancer. Lett. **323**(2), 135 (2012).
- [6] A. N. Serafini, *Therapy of metastatic bone pain*, J.Nucl.Med. **42**(6), 895 (2001).
- [7] T. Kostou et al. *A preclinical simulated dataset of S-values and investigation of the impact of rescaled organ masses using the MOBY phantom*, J. Nucl. Med. Biol. **61**(6), 2333 (2016).
- [8] International Commission on Radiological Protection, *Adult reference computational phantoms*. ICRP Publication 110, Ann ICRP (2009).
- [9] A. Gupta et al. *Preclinical voxel-based dosimetry through GATE Monte Carlo simulation using PET/CT imaging of mice*, J. Nucl. Med. Biol. **64**(9), 095007(2019).
- [10] User-oriented public repository of Gate (macros, examples and user contributions)- OpenGATE/GateContrib, <https://github.com/OpenGATE/GateContrib/tree/master/dosimetry/doseByRegions/data>
- [11] D. Villoing et al. *Internal dosimetry with the Monte Carlo code GATE: validation using the ICRP/ICRU female reference computational model*, J. Nucl. Med. Biol. **62**(5), 1885 (2017).
- [12] K. Eckerman, *Nuclear decay data for Dosimetric calculations*, ICRP Publication 107, Ann. ICRP. **38**, 7 (2008).
- [13] Tools to Interact with the Simulation : Actors — GATE documentation, https://opengate.readthedocs.io/en/latest/tools_to_interact_with_the_simulation_actors.html