

مطالعه خواص گرمایی و دزیمتری یک دانه ترموبراکی‌تراپی مورد استفاده در درمان تومورهای غیر کیستیک بدخیم

الهام محقق پور^{۱*}، شهاب شیبانی^۱، محمد سلیمان‌پور^۲، رضا صابر^۳، نجمه میرزابابایی^۱

۱. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، ۸۳۶-۱۴۳۹۵، تهران- ایران

۲. دانشجوی کارشناسی‌ارشد مهندسی هسته‌ای، دانشگاه شریف، ۱۴۵۸۸۸۹۶۹۴، تهران- ایران

۳. مرکز تحقیقاتی علوم و تکنولوژی در پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، ۱۴۱۷۶۱۴۴۱۱، تهران- ایران

چکیده

از هسته فرومغناطیس به منظور استفاده در فرآیند هایپرترمیا به صورت موضعی و جهت درمان تومورهای ایجاد شده در مناطق عمقی بدن همراه با براکی‌تراپی استفاده می‌شود. در تحقیق حاضر به منظور بررسی میزان گرمای القایی با استفاده از القاء امواج الکترومغناطیس توسط دستگاه هایپرترمیا از هسته فرومغناطیس نیکل-مس با درصد وزنی (۷۰.۴-۲۹.۶ wt%) در فانتوم آب به عنوان جایگزین بافت تومور جامد استفاده شده است. پروفایل دمایی ناشی از قرارگیری هسته فرومغناطیس در میدان الکترومغناطیس با توان ۱۰۰۰ W و فرکانس ۱۰۰-۴۰۰ kHz و در مدت ۳۰ min با استفاده از دوربین تصویربرداری فروسرخ نشان‌دهنده امکان القاء دما در محدوده ۴۲°C می‌باشد که مطلوب جهت استفاده در چشمه‌های ترموبراکی‌تراپی است. نتایج شبیه‌سازی انجام شده با استفاده از نرم افزار COMSOL Multiphysics 5.4 امکان القاء گرما در هسته فرومغناطیس را تایید می‌کند. همچنین روند تغییرات تابع دز شعاعی و تابع ناهمسانگردی براساس نتایج شبیه سازی چشمه ترموبراکی‌تراپی توسط کد MCNP با اختلاف ناچیزی که ناشی از تفاوت در جنس هسته، ظاهر فیزیکی هسته و ضخامت لایه کربن پوشش داده شده بر روی هسته است، تقریباً مشابه با چشمه براکی‌تراپی مدل ۲۳۰۱ BEST SEED می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: هایپرترمیا، دزیمتری، ترموبراکی‌تراپی، القاء الکترومغناطیس، نرم‌افزار کامسول

Study of Thermal properties and Dosimetry of a Thermo-brachytherapy seed for treatment of High Grade Solid Tumors

Elham Mohagheghpour^{1*}, Shahab Shebani¹, Mohammad Soliemanpoor², Reza Saber³, Najmeh Mirzababaei¹

- 1- Radiation Applications Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, 14395836, Tehran, Iran
- 2- MSC student, Nuclear Engineering, Department of Energy Engineering, Sharif University of Technology, 145889694, Tehran, Iran
- 3- Research Center for Science and Technology in Medicine (RCSTIM), Tehran University of Medical Sciences, 1417614411, Tehran, Iran

Abstract :

Ferromagnetic core is used for interstitial local hyperthermia for the treatment of the deep-seated tumors along with Brachytherapy. In the present study, in order to investigate the amount of induced heat by induction of electromagnetic waves by hyperthermia device, nickel-copper ferromagnetic core with weight percentage (70.4-29.6; wt%) in water phantom has been used as a substitute for the solid tumor tissue. Temperature profile due to the placement of the ferromagnetic core in the electromagnetic field with a power of 1000 W and a frequency of 100-400 kHz for 30 minutes using an infrared camera indicates the possibility of induction of temperature in the range of 42 °C, which is desirable for use in thermo brachytherapy sources. The simulation results performed using COMSOL Multiphysics 5.4 software confirm the possibility of induction of heat in the ferromagnetic core. Also, according to the simulation of thermo brachytherapy source, the trend of the changes in the radial dose rate and anisotropy function have a little difference with the BEST seed 2301 model due to the differences in the core material, physical appearance of the core; and carbon film thickness.

Keywords: Hyperthermia, Dosimetry, Thermo brachytherapy, Electromagnetic Induction, Comsol Multiphysics Software

¹ E mail: emohaghegh@aeoi.org.ir

۱. مقدمه

فرآیند هایپرترمیا، یکی از روشهای درمان سرطان می‌باشد [۱] که قدمت استفاده از آن به حدود ۳۰۰۰ سال قبل از میلاد برمی‌گردد [۱]. هایپرترمیا به معنی افزایش کنترل شده درجه حرارت تومور به میزان $8-3^{\circ}\text{C}$ ، معمولاً به عنوان یک روش درمان الحاقی به همراه پرتو درمانی و یا شیمی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد و قادر است بدون افزایش عوارض جانبی، میزان پاسخ تومور به درمان و درصد بقای بیماران را به میزان قابل توجهی افزایش دهد [۱، ۳-۵]. علاوه بر آن، استفاده از هایپرترمیا و براکی تراپی به صورت همزمان باعث کاهش دز مورد نیاز برای درمان و مدت زمان درمان می‌شود [۶]. روش مذکور که به عنوان روش ترموبراکی تراپی شناخته شده است، به علت افزایش سرعت از بین بردن سلولهای معیوب در اثر افزایش حساسیت سلولها به پرتودرمانی با افزایش دمای بافت [۴، ۷-۹] مورد توجه محققان زیادی قرار گرفته است [۳] که روش درمانی مورد نظر در تحقیق حاضر است.

فرآیند هایپرترمیا در روش ترموبراکی تراپی با استفاده از القاء امواج الکترومغناطیس فرکانس پایین در هسته فرومغناطیس کاشت شده در محل تومور جامد و با دمای کوری $41-46^{\circ}\text{C}$ انجام می‌شود و رادیوایزوتوپ جذب شده بر سطح هسته فرآیند براکی تراپی را به صورت همزمان با هایپرترمیا انجام می‌دهد. از میان آلیاژهای مورد استفاده به عنوان هسته در سیستم های ترموبراکی تراپی، آلیاژ نیکل-مس سابقه استفاده بیشتری نسبت به آلیاژهای دیگر دارد [۳، ۱۰، ۱۱]. دمای هسته فرومغناطیس زمانی که تحت تاثیر میدان الکترومغناطیس متناوب قرار می‌گیرد تا دمای کوری آلیاژ که تراوایی مغناطیسی کاهش می‌یابد، ادامه پیدا می‌کند و سپس متوقف می‌شود. با تغییر جهت میدان الکترومغناطیس و هم جهت شدن دوباره ممانهای مغناطیسی با میدان مغناطیسی القایی افزایش دما تا دمای کوری دوباره تکرار می‌شود. بدین ترتیب هسته فرومغناطیس به صورت یک سیستم خود تنظیم شونده دمای بافت را تا زمان برقراری میدان مغناطیسی بیرونی در دمای ثابت نگه می‌دارد و بدین ترتیب فرآیند هایپرترمیا انجام می‌شود [۱۲].

در تحقیق حاضر تغییرات دمایی هسته فرومغناطیس نیکل-مس در فانتوم آب به عنوان جایگزین بافت تومور جامد تحت تاثیر میدان الکترومغناطیس با استفاده از دوربین تصویربرداری فرسوخ بررسی شده است. علاوه بر آن شبیه‌سازی شرایط مذکور با استفاده از نرم افزار COMSOL Multiphysics 5.4 انجام شده و نتایج با یکدیگر مقایسه شده است. همچنین چشمه ترموبراکی تراپی مورد بحث با استفاده از مدل ۲۳۰۱ BEST seed و توسط کد MCNP شبیه‌سازی شده است و مطالعه مونت کارلو در مورد ثابت بودن میزان نرخ‌دز و سایر فاکتورهای پروتکل TG-43 که در ادامه به آنها پرداخته خواهد شد، برای چشمه مورد نظر ارائه شده است.

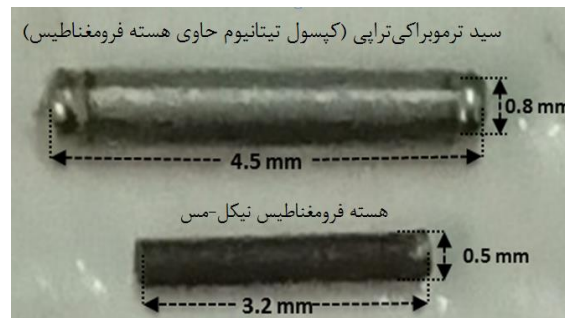
۲. روش کار

در تحقیق حاضر از آلیاژ نیکل-مس با ترکیب وزنی $70/4\%$ نیکل و $29/6\%$ مس که مراحل ساخت، یکنواخت سازی و مشخصه‌یابی آن در تحقیقات گذشته نویسندگان انجام شده است [۱۳]، استفاده شد. به این صورت که از آلیاژ حاصل بعد از شکل‌دهی به صورت سیم و برش به قطعات کوچک با ابعاد $3/2\text{mm}$ طول و $0/5\text{mm}$ قطر استفاده شده است (شکل ۱-الف). از فانتوم آب به حجم 2cm^3 به عنوان جایگزین بافت تومور استفاده شد و هسته فرومغناطیس در مرکز فانتوم با استفاده از توری ثابت شد. از سیستم هایپرترمیا مخصوص مطالعات حیوانی از شرکت NATSYCO با طولنایی ایجاد فرکانس در محدوده $100-400\text{kHz}$ و توان $100-1000\text{W}$ استفاده شده است (شکل ۱-ب). جهت مشاهده میزان گرمای القایی در دانه‌های فرومغناطیس در شرایط مختلف از دوربین تصویربرداری فرسوخ (Fluke TiS20 Infrared Camera) استفاده شد. علاوه بر آن شبیه‌سازی یک هسته فرومغناطیس نیکل-مس در فانتوم و کوئل با شرایط مذکور توسط نرم‌افزار COMSOL Multiphysics 5.4 به منظور استخراج پروفایل دمایی ناشی از قرارگیری هسته فرومغناطیس در میدان الکترومغناطیس با فرکانس 400kHz و مقایسه با نتایج تجربی انجام شد (شکل ۱-ج). همچنین شبیه‌سازی چشمه‌ی ترموبراکی تراپی (در شرایطی که هسته فرومغناطیس مذکور با یک لایه بسیار نازک کربن آغشته به ^{125}I پوشانده شده است و در

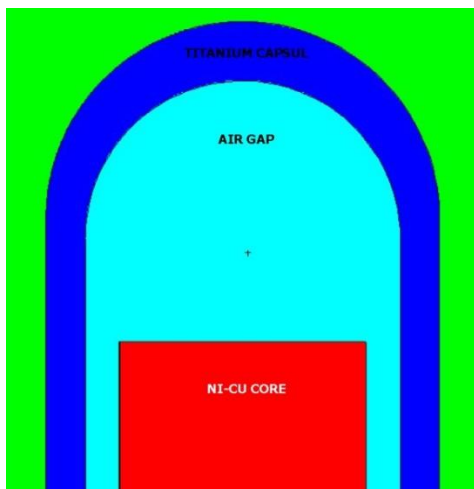
کپسول تیتانیومی به طول ۵ mm و قطر بیرونی ۰/۸ mm قرار داده شده است (شکل ۱-د) در حالت ترابرد فوتون و الکترون در کد MCNP انجام شده و نتایج با مدل BEST seed ۲۳۰۱ مقایسه شده است. قطع انرژی برای هر دو فوتون و الکترون ۵ keV تنظیم شده و برای برهمکنش های فوتون از کتابخانه P04 استفاده شده است. برای محاسبه پارامترهای دزیمتری، یک چشمه در مرکز فانتوم آب کروی به قطر ۱۵ cm قرار می گیرد. محور طولی منبع به عنوان محور Z در مختصات دکارتی و محور y در امتداد عرضی چشمه انتخاب شده است. برای تعیین پارامترهای دزیمتری، دز جذب شده به آب با استفاده از تالی F6 در شعاع از ۰/۳ cm تا ۱۰/۰ cm در امتداد محور عرضی و در زاویه های مختلف از ۰ تا ۱۸۰ در هر ۵ درجه به دست آمده است. تعداد ذرات فوتون در حدود ۴۰۰ میلیون می باشد. روابط جهت محاسبه دز توسط کارگروه ۴۳ انجمن فیزیک پزشکان آمریکا که برای محاسبه دز به عنوان تابعی از مکان است، استفاده شده است. در فرمول TG-43، S_k قدرت چشمه (به عنوان کرما-هوا استفاده می شود)، Λ مقدار ثابت دز، $G(r, \theta)$ تابع هندسه، $g(r, \theta)$ تابع دز شعاعی و $F(r, \theta)$ تابع ناهمسانگردی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۴، ۱۵].



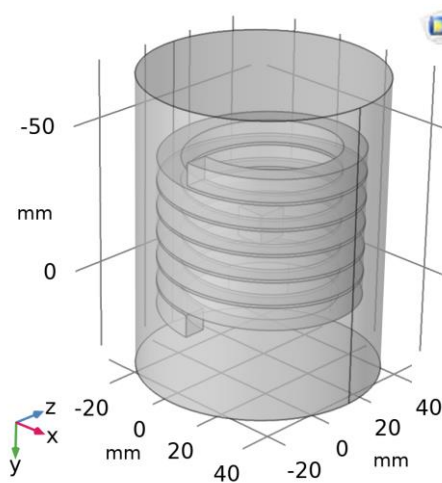
(ب)



(الف)



(د)

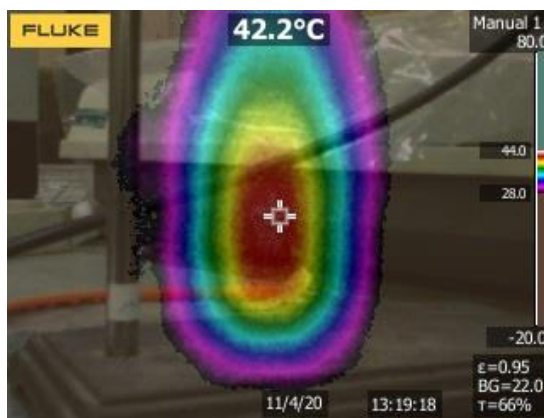


(ج)

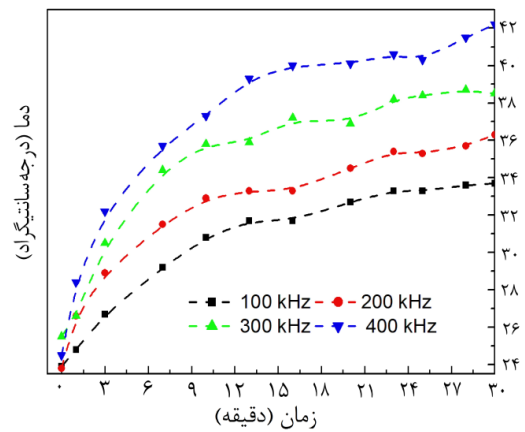
شکل ۱. نمایش الف) هسته فرومغناطیس Ni-Cu مورد تحقیق به تنهایی و بعد از قرارگیری در کپسول تیتانیوم، ب) سیستم هایپرترمیا ج) فانتوم شبیه سازی شده، د) سلول های تعریف شده در کد MCNP چشمه ترموبراکی تراپی

۳. نتایج و بحث

اندازه‌گیری دمای کوری هسته فرومغناطیس با استفاده از آنالیز مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (VSM) نشاندهنده این است که دمای کوری آلیاژ کمتر از 48°C می‌باشد؛ یعنی در دمایی که نفوذپذیری مغناطیسی آلیاژ Ni-Cu مورد تحقیق به شدت کاهش پیدا می‌کند [۱۶]. از جمله عوامل دیگری که علاوه بر ترکیب آلیاژ بر دمای کوری اثر می‌گذارد، شدت میدان القایی می‌باشد که با کنترل توان و فرکانس در سیستم هایپرترمیا اعمال می‌شود و در فرآیند طراحی درمان باید در نظر گرفته شود. پروفایل دمایی ناشی از القاء میدان الکترومغناطیس در فرکانسهای مختلف، موید این مطلب است (شکل ۲- الف).



(ب)

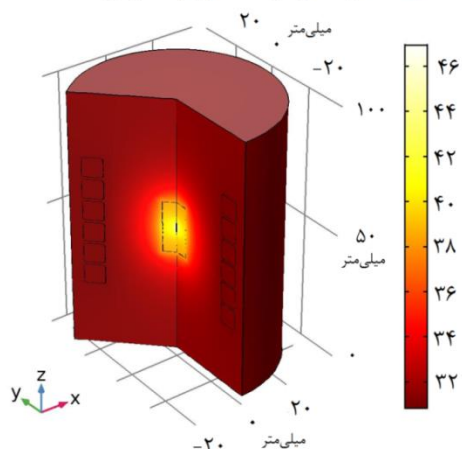


(الف)

شکل ۲. پروفایل دمایی القایی در فانتوم حاوی ۱ سید در توان ۱۰۰۰ W در فرکانسهای ۱۰۰-۴۰۰ kHz (ب) در فرکانس ۴۰۰ kHz

همانطور که در شکل ۲- الف ملاحظه می‌شود، در تمام فرکانس‌های مورد بررسی با گذشت زمان دمای سید به دلیل هم‌جهت شدن ممانهای مغناطیسی هسته فرومغناطیس با میدان مغناطیسی بیرونی و ایجاد جریان ادی تا دمای کوری آلیاژ افزایش می‌یابد و پس از آن به دلیل تغییر خاصیت مغناطیسی ساختار از فرومغناطیس به پارامغناطیس افزایش دما متوقف می‌شود. البته با تغییر جهت جریان متناوب در کوئل فرآیند هم‌جهت شدن ممانهای مغناطیسی با میدان بیرونی و فرآیند افزایش دما مجدداً تکرار می‌شود. این امر از کاهش دمای سید تا زمان برقراری جریان در کوئل و القاء میدان الکترومغناطیس در هسته فرومغناطیس جلوگیری می‌کند و همانطور که ملاحظه می‌شود، تقریباً بعد از ۱۰ دقیقه، تعادل در سیستم برقرار شده و تغییرات جزئی در افزایش دما ملاحظه می‌شود. در شکل ۲- ب دمای ناشی از قرار گرفتن یک سید تحت میدان الکترومغناطیس با توان ۱۰۰۰ W و فرکانس ۴۰۰ kHz نمایش داده شده است. نتایج شبیه‌سازی القاء امواج الکترومغناطیس در هسته فرومغناطیس در شکل ۳ نشاندهنده امکان القاء دما تا حدود ۴۵ درجه می‌باشد.

دما بر اساس درجه سانتی‌گراد زمان = ۳۰ دقیقه

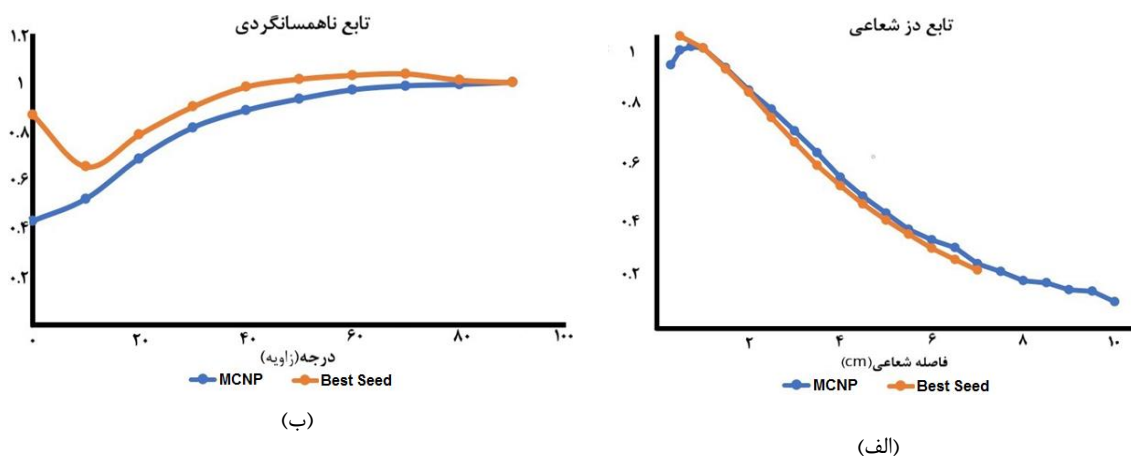


شکل ۳. نمایش پروفایل دمایی در هسته فرومغناطیس تحت میدان

القایی ۹ kA/m و فرکانس ۴۰۰ kHz

به نظر می‌رسد که با توجه به اینکه در شبیه‌سازی تاثیر پرفیوژن در نظر گرفته نشده است میزان گرمای القاء شده در محل قرارگیری سید بیشتر از مقدار تجربی است.

در نمودار شکل ۴-الف پارامتر تابع دز شعاعی برای داده‌های کد MCNP در شبیه‌سازی چشمه ترموبراکی تراپی در مقایسه با چشمه براکی تراپی مدل ۲۳۰۱ BEST SEED نمایش داده شده است. همانطور که ملاحظه می‌شود، میزان تغییرات تابع دز شعاعی ($g(r)$) مربوط به چشمه شبیه‌سازی شده مشابه با چشمه براکی تراپی می‌باشد و به علت استفاده از هسته نیکل-مس در چشمه شبیه‌سازی شده با توجه به اینکه تضعیف کمتری نسبت به هسته تنگستنی دارد، منحنی مربوط به چشمه شبیه‌سازی شده مقادیر بالاتری را نشان می‌دهد.



شکل ۴. پارامترهای دزیمتری برای داده‌های کد MCNP در شبیه‌سازی چشمه ترموبراکی تراپی ^{125}I در مقایسه با مدل BEST SEED ۲۳۰۱

الف) پارامتر تابع دز شعاعی ب) پارامتر تابع ناهمسانگردی

تغییرات مربوط به تابع ناهمسانگردی $(F(r, \theta))$ به دلیل تغییر ساختار چشمه نسبت به مدل BEST SEED ۲۳۰۱ مثل جنس هسته، ظاهر فیزیکی هسته و ضخامت لایه کرین پوشانده شده بر روی هسته می‌باشد. دو انتهای چشمه مدل BEST SEED ۲۳۰۱ ناشی از جوش تیتانیومی جهت بستن محفظه چشمه دارای انحنا می‌باشد که در شبیه‌سازی صورت گرفته سعی شده این انحناها بطور مناسب در نظر گرفته شود، اما رفتار نمودار در دو سر چشمه (محل جوش تیتانیومی) نشان‌دهنده این موضوع است که زاویه انحنای مربوط به دو سر چشمه در شبیه‌سازی به طور کامل متناسب با ابعاد واقعی چشمه مدل BEST SEED ۲۳۰۱ نمی‌باشد. در نتیجه دلیل اختلاف دو منحنی در زوایای ۰ تا ۱۰ درجه در نمودار شکل ۴-ب عدم شبیه‌سازی مناسب می‌باشد.

۴. نتیجه‌گیری

هسته فرومغناطیس نیکل-مس در میدان الکترومغناطیس با توان ۱۰۰۰W، فرکانس ۱۰۰-۴۰۰ kHz امکان القاء دما کمتر از ۴۶°C را دارد که مناسب برای استفاده به عنوان درمان مکمل براکی‌تراپی است. پروفایل دمایی مستخرج از شبیه‌سازی با استفاده از نرم‌افزار COMSOL Multiphysics 5.4 این نتیجه را تایید می‌کند.

با توجه به ویژگیهای مطلوبی که با استفاده از کاشت درون توموری دانه‌های فرومغناطیس خودتنظیم‌شونده در فرآیند گرمادرمانی حاصل می‌شود، مانند: ایجاد و پایداری دمای مطلوب در زمان کوتاهی بعد از برقراری میدان مغناطیسی القایی، تمرکز دما در محل قرارگیری ترموسید بدون نگرانی از آسیب سلولهای سالم مجاور بافت توموری، کاهش زمان و دز درمان در نتیجه افزایش حساسیت بافت توموری تحت گرمادرمانی در مقایسه با سیستم‌هایی که فقط از مکانیزم پرتودرمانی استفاده می‌کنند، استفاده از فرآیند هایپرترمیا با استفاده از امواج الکترومغناطیس فرکانس پایین همراه با براکی‌تراپی می‌تواند منجر به افزایش پاسخ به درمان توسط پرتودرمانی باشد. روند تغییرات تابع دز شعاعی و تابع ناهمسانگردی برای چشمه ترموبراکی‌تراپی مورد بررسی در تحقیق حاضر تقریباً مشابه با چشمه براکی‌تراپی مدل BEST SEED ۲۳۰۱ است و اختلاف در میزان تغییرات در نمودارها، ناشی از تفاوت در جنس هسته، ظاهر فیزیکی هسته و ضخامت لایه کرین پوشانده شده بر روی هسته می‌باشد.

۵. مراجع

1. A. Chicheł et al. *Hyperthermia—description of a method and a review of clinical applications*, Rep. Pract. Oncol. Radiother. **12**(5) 267-275 (2007).
2. P. Gas, *Essential Facts on the History of Hyperthermia and their Connections with Electromedicine*, arXiv preprint arXiv:1710.00652 (2017).
3. G. Warrell, D. Shvydka, and E.I. Parsai, *Use of novel thermobrachytherapy seeds for realistic prostate seed implant treatments*, Med. Phys. **43** (11) 6033-604 (2016).
4. A. Jordan et al. *Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles*, J. Magn. Magn. Mater. **201** (1-3) 413-419 (1999).
5. R.M. Fratila, J.M. Fuente, *Introduction to hyperthermia*, (2019).
6. R. Steeves, T. Murray, E. Moros, H. Boldt, W. Mieler, B. Paliwal, *Concurrent ferromagnetic hyperthermia and 125I brachytherapy in a rabbit choroidal melanoma model*, International journal of hyperthermia **8** (4) 443-449 (1992).
7. D. Shvydka et al. *SU-FF-T-39: Investigating Thermal Properties of a Thermobrachytherapy Radioactive Seed for Concurrent Brachytherapy and Hyperthermia Treatments: Design Considerations*, Med. Phys. **36** (6Part9) 2528-2528 (2009).
8. Q.A. Pankhurst et al, *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine*, J. Phys. D Appl. Phys. **36** (13) R167 (2003).



9. A. Kuznetsov et al. *Smart” mediators for self-controlled inductive heating*, Eur. Cells Mater **3** (2) 75-77 (2002).
10. E. Parsai, B. Gautam, and D. Shvydka, *Evaluation of a novel thermobrachytherapy seed for concurrent administration of brachytherapy and magnetically mediated hyperthermia in treatment of solid tumors*, JBPE **1** (1) (2011).
11. W.F. Mieler, G.J. Jaffe, R.A. Steeves, *Ferromagnetic hyperthermia and iodine 125 brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma in a rabbit model*, Archives of Ophthalmology **107** (10) 1524-1528 (1989).
12. B. Gautam et al. *Dosimetric and thermal properties of a newly developed thermobrachytherapy seed with ferromagnetic core for treatment of solid tumors*, Med. phys. **39** (4) 1980-1990 (2012).
13. E. Mohagheghpour et al. *Effect of thermal treatment on structure and Curie temperature of Ni-Cu (70.4-29.6; W/W) ferromagnetic alloy*, Met. E. **21** (2) 88-94 (2018).
14. P. Montemaggi, M. Trombetta, and L.W. Brady, *Brachytherapy: An International Perspective*, Springer (2016).
15. M.J. Rivard et al. *Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations*, Med. Phys. **31** (3) 633-674 (2004).
16. B.R. Gautam, *Study of dosimetric and thermal properties of a newly developed thermo-brachytherapy seed for treatment of solid tumors*, University of Toledo, (2013).