



## افزایش دوز تومور آغشته به ید و گادولینیوم در یک طراحی درمان

رنجبر، حسن\*

سازمان انرژی اتمی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده مواد و سوخت هسته‌ای

### چکیده:

روش فوتوالکترون‌تراپی با نشان‌دار کردن حجم تومور با عناصر فعال‌ساز با عدد اتمی بالا و تابش‌دهی حجم هدف با اشعه‌های ایکس کیلوولتاژ که اثر فوتوالکترونیک در آن غالب است، انجام می‌شود. هدف از این تحقیق بررسی افزایش دوز تومور و توزیع آن (منحنی هم‌دوز) در تومور و اطراف آن زمانیکه از دو عنصر ید و گادولینیوم به عنوان عنصر فعال‌ساز استفاده می‌شود، می‌باشد. در این کار با استفاده از کد MCNPX مدلی به منظور شبیه‌سازی دوز جذبی در فانتوم به صورت مکعبی با طول ۱۶ سانتی‌متر حاوی تومور فرضی به صورت مکعبی با طول ۲/۲ سانتی‌متر طراحی شده است. نتایج فاکتور افزایش دوز و خطوط ایزودوز، یک افزایش چشمگیری را در ناحیه تومور نشان می‌دهند.

**کلمات کلیدی:** فوتوالکترون‌تراپی، فاکتور افزایش دوز، عامل فعال‌ساز، ید، گادولینیوم.

### مقدمه:

تلاش‌های وسیعی توسط پژوهشگران و متخصصین در زمینه درمان سرطان در تمام مراکز مربوط در سراسر جهان صورت می‌پذیرد [۱]. اساسی‌ترین مشکل درمان این بیماری، عود مجدد بیماری است. مهمترین علت عود، درمان ناقص است و متأسفانه به دلیل انتشار متاستاز به اندام‌های دیگر بدن معمولاً شانس درمان مجدد با گذشت زمان مرتباً کمتر می‌شود [۲ و ۳]. بنابراین یافتن روشی که اولین درمان را با قاطعیت بیشتری انجام دهد، گام بزرگی در جهت حل این مشکل خواهد بود. روش‌های اصلی درمان سرطان که در کشورهای مختلف صورت می‌گیرد شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی (رادیوتراپی) است که هر کدام مشکلاتی را داشته و به درمان نسبی بیماران تنها در جهت افزایش طول عمر بیمار می‌پردازد [۴]. رادیوتراپی یکی از روش‌های اصلی درمان سرطان است، در این روش از پرتوهای یونیزان برای از بین بردن تومورها استفاده می‌شود، در واقع جذب انرژی این پرتوها موجب آسیب رساندن به سلول‌های نئوپلاسم می‌شود [۵].

نزدیکی انرژی جذب شده در بافت سالم (دوز جذبی) به دوز جذبی تومور یا به عبارت دیگر پایین بودن بازدهی، مهمترین مشکل این روش درمانی است. این امر موجب عدم انتقال دوز نکرز به تومور می‌گردد، در نتیجه درمان ناقص و موجب عود مجدد بیماری می‌شود [۶].



یکی از روش‌های درمانی برای افزایش دوز سلول‌های سرطانی به صورت انتخابی نسبت به سلول‌های سالم روش درمانی فوتوالکترون‌تراپی یا روش فعال‌سازی فوتونی نام دارد [۷]. در این روش اطراف ناحیه سرطانی یک ترکیب شیمیایی برای نشاندار کردن سلول‌های سرطانی تزریق می‌شود، فعالیت شدید سلول‌های سرطانی و عریض بودن مویرگ‌ها در ناحیه تومور نسبت به بافت سالم، موجب می‌شود که ترکیبات مورد نظر که دارای مولکول‌های بزرگتری نسبت به مواد مغذی موجود در رگ‌ها هستند، بیشتر در ناحیه تومور جذب شوند سپس تومور با پرتوهای ایکس تکفام که انرژی آنها حول انرژی لبه  $k$  عنصر فعال‌ساز می‌باشد تحت تشعشع قرار می‌گیرد [۸].

بر اساس داده‌ها در مواد مختلف، تضعیف فوتوالکتریک شدیداً به عدد اتمی مواد جاذب بستگی دارد که رابطه تقریبی عبارت است از:

$$\tau/\rho \propto Z^3 \quad (1)$$

که  $\rho/\tau$  ضریب تضعیف جرمی و  $Z$  عدد اتمی ماده جاذب است که پرتو به آن تابیده می‌شود. نشاندار کردن بافت‌ها با ید که بطور معمول برای بهبود کنتراست در رادیولوژی تشخیصی با اشعه ایکس به کار می‌رفته‌اند، به طور موفقیت آمیزی ثابت شده است که این عوامل باعث افزایش اثر تابش در رادیوتراپی نیز می‌شوند [۹]. به سبب متناسب بودن ضریب جذب فوتوالکتریک با توان سوم عدد اتمی، جذب فوتوالکتریک با احتمال بالا رخ خواهد داد و به علت برد کم الکترون‌های ثانویه که نقش اصلی در انتقال انرژی به اطراف دارند، پروفایل دوز دارای نیمسایه کم حتی با افزایش عمق می‌باشد. به همین خاطر می‌توان دوز نسبتاً زیادی به تومور وارد کرد و بازده درمان را افزایش داد [۱۰].

تفاوت عدد اتمی در عناصر فعال‌ساز مختلف، نظیر گادولینیم و ید باعث ایجاد اختلاف جذب پرتوهای ایکس می‌شود، مشروط بر اینکه برهمکنش اصلی از نوع فوتوالکتریک باشد. بنابراین اینکه تومور به چه عنصری آغشته شود، میزان جذب پرتو و متعاقب آن میزان افزایش دوز جذبی متفاوت خواهد بود. هدف از این تحقیق استفاده از روش مونت کارلو جهت بررسی افزایش دوز تومور و توزیع آن (منحنی هم‌دوز) در تومور و اطراف آن زمانیکه از دو عنصر ید و گادولینیم به عنوان عنصر فعال‌ساز استفاده می‌شود، می‌باشد.

## روش انجام کار:

طراحی مدل مناسب برای بررسی یک روش درمانی به علت تنوع شرایط فیزیکی و پارامترهای مختلف، مستلزم ایجاد یک ساختار جامع و فراگیر می‌باشد. به‌طوری‌که مدل مذکور باید علاوه بر قابلیت ایجاد نتایج دقیق و نحوه ارائه مناسب آنها، توانایی پذیرش شرایط جدید و گسترش محدوده عملکرد را نیز داشته باشد. کد محاسباتی MCNP از جمله



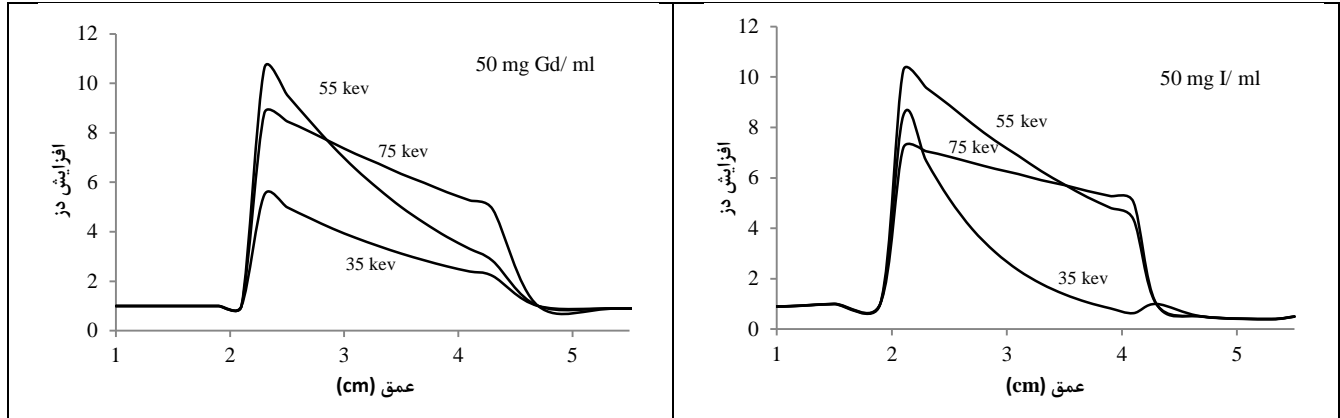
کدهای بسیار قوی برای کار روی معادله ترابرد می‌باشد. اساس کار ریاضیاتی این کد بر پایه روش مونت کارلو استوار می‌باشد [۱۱]. اجزای تشکیل دهنده مدل طراحی شده در این تحقیق، چشمه پرتو ایکس، هندسه، برهمکنش‌ها و خروجی نتایج می‌باشد. جهت بررسی میزان اثربخشی هر کدام از عناصر فعال سازید و گادولینیوم در شبیه سازی‌های انجام شده در این تحقیق پارامترهای در نظر گرفته شده به صورت زیر می‌باشد:

- محیط یا جهان تعریف شده در شبیه سازی: کره ای به شعاع ۱۰۰ سانتی متر.
- فانتوم به صورت مکعبی با طول ۱۶ سانتی متر که مرکز آن در مبدأ مختصات ( $z=0$ ) است.
- تومور فرضی به صورت مکعبی با طول  $2/2$  سانتی متر که جزء تومورهای متوسط می‌باشد و در عمق ۲ سانتی متر از سطح فانتوم یا سطح بافت.
- چشمه به صورت سطحی با مقطع مربعی شکل و انرژی ۳۵، ۵۵ و ۷۵ کیلو الکترون ولت با ابعاد  $2/2 \times 2/2$  سانتی متر مربع و در  $z=5.0 \text{ cm}$  به صورت تک‌جهته و موازی و رو به پایین.

فانتوم، جایگزین ارگان و یا قسمتی از بدن در شبیه سازی می‌باشد که در این مدل از نظر هندسه، فانتوم مکعبی با ضلع  $16 \text{ cm}$  و جنس آن بافت معمولی که شامل چهار عنصر می‌باشد ( $10/1$ ٪ هیدروژن،  $11/1$ ٪ کربن،  $2/6$ ٪ نیتروژن و  $76/2$ ٪ اکسیژن) در نظر گرفته شده است، اما می‌توان در نواحی دلخواهی از فانتوم، ترکیبات و یا عناصری را به ماده اصلی فانتوم اضافه نمود (غلظت عنصر فعالساز  $50 \text{ mg/ml}$  در نظر گرفته شده است). برای محاسبه دوز در MCNP از دستور F8\* که همان انرژی تابش شده است، استفاده شد. تعداد ذرات برای اجرای برنامه  $2 \times 10^7$  فوتون اولیه در نظر گرفته شد، که معادل ۷-۵ ساعت با کامپیوتر Pentium IV 2.67 GHz بود. این تعداد زیاد ذرات برای رسیدن به خطای یک درصد صورت گرفت. برای بدست آوردن منحنی‌های ایزودوز، کل فانتوم توسط کد محاسباتی MCNPX مش بندی گردید و برای دو حالت قبل و بعد از تزریق عنصر فعالساز، منحنی‌های ایزودوز توسط نرم افزار Tecplot رسم شد. قابلیت بارز MCNPX ساختن وکسل‌هایی است که حجم بزرگتر مورد نظر را به صورت فضایی در ۳ بعد به وکسل‌های کوچکتر تقسیم بندی کرده و تالی‌های انرژی را در این وکسل‌ها اندازه گیری می‌کند و خطوط ایزودوز را رسم می‌کند. در اینجا برای محاسبات از دستور RMESH استفاده شد که این دستور، یک شبکه مکعب مستطیل تعریف می‌کند. ابعاد این مکعب مستطیل‌های کوچک به صورت  $0/2 \times 0/2 \times 0/2$  سانتی متر در نظر گرفته شد.

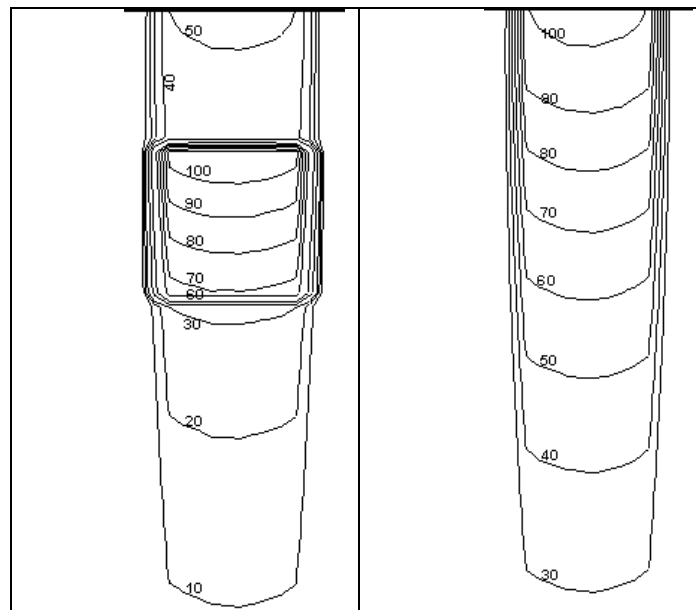
## نتایج:

پارامتر افزایش دوز بافت به صورت نسبت دوز میانگین در ناحیه تومور در حضور عنصر فعال کننده و بدون حضور آن تعریف می‌شود. شکل ۱ افزایش دوز حاصل از حضور عنصر ید و گادولینیوم که توسط مدل مذکور طراحی شده را نشان می‌دهد.



شکل شماره (۱) افزایش دوز در ناحیه‌ی توموری حاصل از باریکه‌های اشعه‌ی ایکس با انرژی‌های مختلف.

شکل ۲ توزیع دوز حاصل از پرتودهی فانتوم و تومور نشاندار شده با عناصر فعال ساز را نشان می‌دهد. برای پرتودهی، تومور در عمق ۲ سانتی‌متری قرار داده شده است و تحت تابش اشعه‌های ایکس ۵۵ کیلو الکترون ولت قرار گرفت.



شکل شماره (۲) توزیع دوز محاسبه شده از پرتودهی بافت با اشعه ایکس ۵۵ keV، سمت راست) بافت بدون عنصر فعال‌ساز، سمت چپ) بافت آغشته به ۱۰ mg/ml ید.



## بحث و نتیجه‌گیری:

با توجه به شکل ۱ فاکتور افزایش دوز شبیه سازی شده در انرژی‌های مختلف نشان می‌دهد که در ناحیه توموری دوز جذبی به طور چشمگیری افزایش یافته است. منحنی‌ها این افزایش دوز را برای تمام انرژی‌های انتخاب شده نشان می‌دهد. علت این مورد را می‌توان حضور عنصر فعال سازید در تومور دانست. افزایش دوز، زمانی که از گادولینیوم استفاده می‌شود نیز قابل ملاحظه است و با مقایسه نتایج بدست آمده از این دو عنصر می‌توان مشاهده کرد که این دو عنصر روندهای تقریباً یکسانی از خود نشان می‌دهند. علت انتخاب این دو عنصر این است که این عناصر شرایط تزریق و استفاده برای انسان را دارا هستند به این صورت که از ید برای بهبود کنتراست در رادیولوژی و گادولینیوم بعنوان یک داروی شیمی‌درمانی در انسان مورد استفاده قرار گرفته شده است، بنابراین از هر عنصری که عدد اتمی بالا داشته باشد به شرطی که قابل استفاده در انسان و قابل تجمع در تومور باشد می‌توان در این روش درمانی استفاده کرد. یکنواختی دوز در تومور برای عناصر، به انرژی پرتوهای اشعه ایکس بستگی دارد. اما اگر یکنواختی دوز جذبی در تومور، برای انرژی که بیشترین افزایش دوز را ایجاد کرده، محاسبه شود، مشاهده می‌شود که یکنواختی دوز در تومور برای عنصر ید بیشتر از عنصر دیگر می‌باشد. به این دلیل که در انرژی‌های بالا فوتون‌های پراکنده، در قسمت‌های انتهایی تومور می‌توانند در افزایش دوز تومور سهمیم باشند اما در انرژی‌های پایین، فوتون‌های پراکنده دارای انرژی کمی هستند تا بتوانند در افزایش دوز، در قسمت‌های انتهایی تومور سهمیم باشند.

توزیع دز در بافت بدون آغشته شدن به عنصر فعال‌ساز در شکل ۲ (سمت راست) نشان می‌دهد که توزیع دوز به سبب جذب سریع و پراکندگی‌های جانبی پرتوهای اشعه ایکس کیلوولتاژ، دوز زیادی در سطح بافت اعمال می‌شود. شکل ۲ (سمت چپ) توزیع دوز فانتوم را زمانی که تومور با عنصر ید با غلظت  $10 \text{ mg/ml}$  نشاندار شده است، نشان می‌دهد. خطوط ایزودوز یک افزایش دوز چشمگیری را در ناحیه تومور نشان می‌دهد. چنین نگرش استفاده از عناصر سنگین و جذب گزینشی آنها در تومور به عنوان عناصر فعال‌ساز و ایجاد چشمه‌های القایی، ارائه تدابیر جدید طراحی درمان و افزایش بازدهی درمان تومور را میسر می‌سازد.

## مراجع:

- [1] Tan, S. Y., J. Turner, K. Kerin-Ayres, S. Butler, C. Deguchi, S. Khatri, C. Mo et al. "Health concerns of cancer survivors after primary anti-cancer treatment." *Supportive Care in Cancer*: 1-9, 2019.



- [2] Lebel S, Ozakinci G, Humphris G, Mutsaers B, Thewes B, Prins J, Dinkel A, Butow P. From normal response to clinical problem: definition and clinical features of fear of cancer recurrence. *Supportive Care in Cancer*. 24(8):3265-8, 2016.
- [3] Van der Gucht K, Takano K, Labarque V, Vandenabeele K, Nolf N, Kuylen S, Cosyns V, Van Broeck N, Kuppens P, Raes F. A mindfulness-based intervention for adolescents and young adults after cancer treatment: effects on quality of life, emotional distress, and cognitive vulnerability. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 6(2):307-17, 2017.
- [4] Hou, W. H., Schultheiss, T. E., Wong, J. Y., Wakabayashi, M. T., & Chen, Y. J. Surgery versus radiation treatment for high-grade neuroendocrine cancer of uterine cervix: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 28(1):188-193, 2018.
- [5] Anitha N, Babu NA, Rajesh E, Nishanth G. Role of Chemotherapy and Radiotherapy in Salivary Gland Neoplasms. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 10(8):1599-602, 2019.
- [6] Shurell E, Olcese C, Patil S, McCormick B, Van Zee KJ, Pilewskie ML. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 124(1):46-54, 2018.
- [7] Ranjbar H, Shamsaei M, Ghasemi MR. Investigation of the dose enhancement factor of high intensity low mono-energetic X-ray radiation with labeled tissues by gold nanoparticles. *Nukleonika*. 55:307-12, 2010.
- [8] Karnas SJ, Yu E, McGarry RC, Battista JJ. Optimal photon energies for IUdR K-edge radiosensitization with filtered X-ray and radioisotope sources. *Physics in Medicine & Biology*. 44(10):2537, 1999.
- [9] Aschoff AJ, Catalano C, Kirchin MA, Krix M, Albrecht T. Low radiation dose in computed tomography: the role of iodine. *The British journal of radiology*. 90(1076):20170079, 2017.
- [10] Reynard D, Hugtenburg RP, Estève F, Adam JF. Towards in vivo dosimetry for contrast enhanced synchrotron stereotactic radiation therapy based on iodine x-ray spectroscopy. *Biomedical Physics & Engineering Express*. 4(4):045015, 2018.
- [11] Briesmeister JF, MCNPTM—a general Monte Carlo N-particle transport code: version 4C. Report LA-137-M. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory. 2000.