



دزسنجی در پروتون درمانی سرطان معده به روش پراکندگی منفعل با استفاده از کد MCNPX

سارا صدرزاده^(۱)، مجتبی تاجیک*^(۲)

^{۱،۲}دانشگاه دامغان، دانشکده فیزیک، گروه فیزیک هسته‌ای

چکیده:

در پروتون درمانی به دلیل اینکه پروتون بیشترین میزان انتقال خطی انرژی را در ناحیه انتهای مسیر خود به هدف وارد می‌کند، بافت سالم تا حد بالایی از تابش محفوظ می‌ماند. در این مطالعه دز پروتون و ذرات ثانویه‌ای چون: نوترون، فوتون، الکترون و پوزیترون و همچنین دز معادل نوترون بر دز جذبی درمانی (H/D) در پروتون درمانی سرطان معده به روش پراکندگی منفعل در فانتوم مرد بزرگسال MIRD-UF با استفاده از کد مونت کارلوی MCNPX محاسبه شده است. در این بررسی‌ها میزان دز اولیه و ثانویه درون تومور و سایر ارگان‌های بدن مقایسه گردیده است. نتایج مقایسه نشان می‌دهد، این روش درمانی سرطان معده با تعیین میزان خطرات ناشی از دز ذرات ثانویه بویژه دز معادل نوترون، می‌تواند بسیار کارآمد باشد..

کلمات کلیدی: پروتون درمانی، سرطان معده، برنامه NEU، کد MCNPX، فانتوم MIRD-UF.

مقدمه:

در طول دو دهه گذشته PBT^۱ موفقیت خود را در درمان سرطان‌های کودکان و سرطان‌های چشم، پایه جمجمه و ستون فقرات نشان داده است [۱]. برد محدود و انباشت بیشینه انرژی در عمقی مشخص (قله براگ) و نیز اثر زیستی نسبی (RBE^۲) ثابت با مقدار ۱/۱ از مزایای پروتون‌ها است. محدوده انرژی پروتون‌های مورد استفاده در پروتون درمانی بین ۷۰ MeV تا ۲۵۰ می باشد [۲]، چون پهنای چنین باریکه‌ای از مرتبه میلی متر است، از روش "پراکندگی منفعل" استفاده می‌شود تا با قرار دادن دستگاه‌های مکانیکی خاص در مسیر پرتو "شکل" آن را با استفاده از تعامل ماده-ذره بر تومور منطبق کند. منحنی دز عمقی (به اصطلاح "SOBP"^۳) مورد نیاز، با استفاده از "مدولاتور"؛ که شیء پیچ مانندی بوده و در مسیر پرتو می‌چرخد و ضخامت‌های مختلفی از کاهنده-های انرژی را بسته به عمقی که برای ایجاد قله براگ مدنظر است در مسیر باریکه قرار می‌دهد، تولید می‌شود. برای یک پروتون درمانی موفق محاسبات دقیق برای تحویل دز به بیمار بسیار ضروری است، با توجه به نتایج موفقیت‌آمیز درمان سرطان معده با استفاده از باریکه پروتون [۳-۶]، در این کار با استفاده از کد مونت-کارلوی MCNPX نسخه ۲/۶ و نیز برنامه NEU به شبیه‌سازی درمان سرطان معده به روش پراکندگی منفعل

^۱ Proton Beam Therapy

^۲Relative Biological Effectiveness

^۳Spread-out Bragg peak



پرداخته شده است. این سرطان از جهت شیوع رتبه پنجم را در جهان داشته و به‌عنوان سومین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان شناخته می‌شود [۷].

روش کار:

به دلیل اینکه (۹۵٪-۹۰٪) از تومورهای معده از نوع آدنوکارسینوما^۱ می‌باشند [۸]، توموری از این نوع و استوانه‌ای شکل به قطر ۳cm و ضخامت ۱/۵cm در بافت معده یک فانتوم مرد بزرگسال MIRD-UF [۹]، در نظر گرفته شده است. تومور تقریباً ۷cm زیر سطح پوست قرار دارد.

جدول شماره (۱). درصد ترکیبات عناصر موجود در بافت تومور [۱۰].

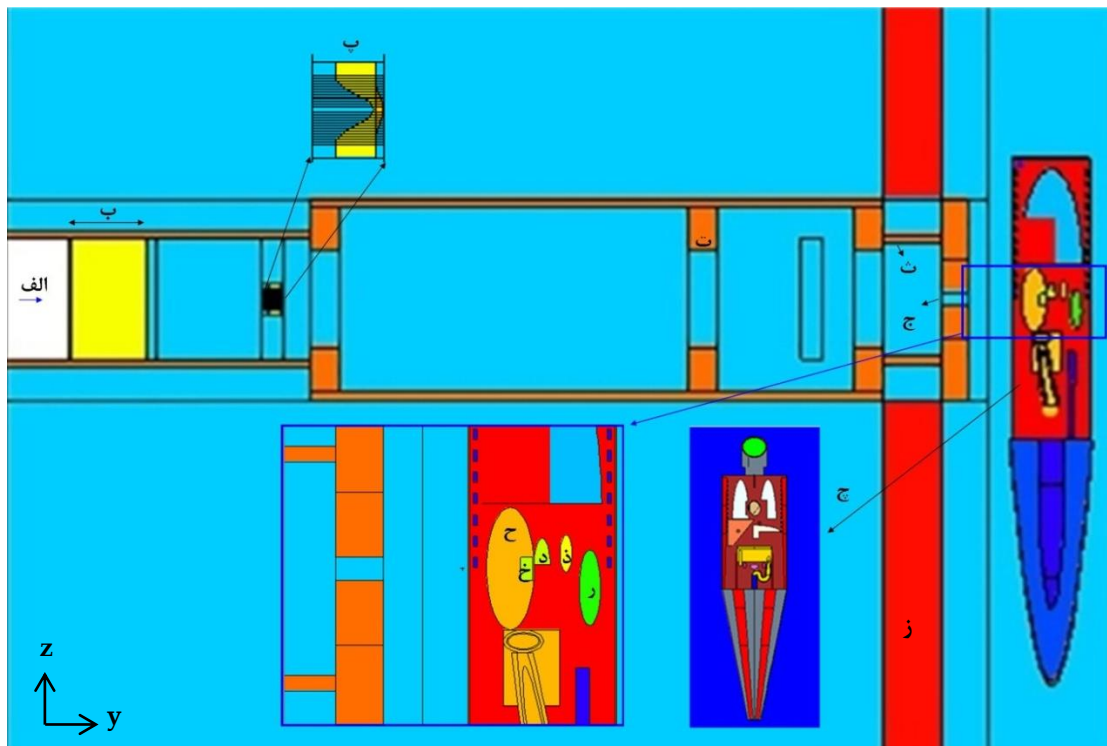
H	C	N	O	Na	Cl	P	S	K	چگالی (gr/cm ³)	نوع بافت
۹/۹	۲۶/۹	۴/۵	۵۶/۹	۰/۱۸	۰/۳۶	۰/۳۶	۰/۵۴	۰/۳۶	۱/۰۴	تومور آدنوکارسینوما

شبیه‌سازی باریکه پروتون بر پایه داده‌های تجهیزات پروتون درمانی، به‌طور خاص داده‌های موجود در برنامه NEU است، بسته کدهای NEU یک جعبه‌ابزار تخصصی شامل چندین زیرمجموعه برای طراحی سیستم پراکندگی دوگانه در یک نازل پروتون به روش پراکندگی منفعل می‌باشد. NEU به معنای «نازل با همه‌چیز بالادست»^۲ است که در ابتدا توسط Bernard Gottschalk به زبان FORTRAN در لابراتوار سیکلوترون هاروارد (HCL)، در اواخر دهه ۱۹۸۰ نوشته شد [۱۱، ۱۲]. بر همین اساس، میانگین انرژی پرتو ۲۳۱MeV با پهنای انرژی نسبی ۰/۲۶٪ یا ۰/۶۰۶MeV تنظیم شد. منبع به‌صورت یک چشمه نقطه‌ای جهت‌دار در خلأ و تعداد ۱۰۰ میلیون ذره در نظر گرفته شده است، که البته کد خروجی را به ازای یک ذره اعلام می‌کند. چرخ مدولاسیون برد در این دهانک پروتون درمانی از ۲۵ گام تشکیل شده است که هر یک شامل ضخامت‌های مختلفی از سرب و لگزان جهت پراکنده کردن و تغییر برد باریکه می‌باشد، که بسته به موقعیت تومور تشخیص داده می‌شود کدام گام و یا گام‌ها در مسیر باریکه پروتون قرار بگیرد. در این کار فانتوم MIRD-UF در مقابل دهانک پروتون درمانی قرار داده شد و گام مناسب برای پوشش تومور به دست آمد. که فانتوم موردنظر و نیز دهانک پروتون درمانی در شکل شماره (۱) قابل مشاهده می‌باشد، سپس با استفاده از توانمندی‌های کد MCNPX، دز پروتون و ذرات ثانویه درون تومور و ۱۲ عضو مختلف بدن محاسبه شد (محاسبات روی کل حجم هر بافت صورت گرفته است). دز معادل معمولاً برای ذراتی که روی یک محدوده از انرژی اثر زیستی نسبی (RBE) متفاوتی دارند، استفاده می‌شود؛ نوعاً فوتون‌ها و نوترون‌ها. اثر زیستی نسبی برای پروتون‌ها تقریباً مستقل از انرژی پروتون برخوردار است، در حقیقت بیشتر مراکز پرتودرمانی اثر زیستی نسبی ۱/۱ را برای همه انرژی‌ها،

¹Adenocarcinoma

²Nozzle with Everything Upstream

بافت‌ها، سطوح دز و موقعیت‌های درون قله براگ پهن شده (SOBP) استفاده می‌کنند [۱۳]، به همین دلیل دز جذبی پروتون، الکترون و پوزیترون به وسیله تالی F_6 برحسب (Gy/s) محاسبه گردید. دز معادل نوترون و فوتون با به کارگیری تالی F_4 و کارت DF (به جهت تبدیل شار به دز، با تنظیم پارامترهای IC و FAC به ترتیب به ۲۰ و ۱- که در این صورت کد از NCRP۳۸ برای توابع دز استاندارد نوترون استفاده کرده و سپس مقادیر را به ICRP۶۰ نرمال می‌کند) برحسب (cSv/s) محاسبه شد و در نهایت با کمک مش تالی نوع ۱ انباشت انرژی پروتون برحسب $(\frac{MeV}{cm^3})$ و با وکسل‌هایی به ابعاد $0.1 \times 0.1 \times 16 cm^3$ محاسبه گردیده و خطوط توزیع دز دوبعدی ترسیم شده است.

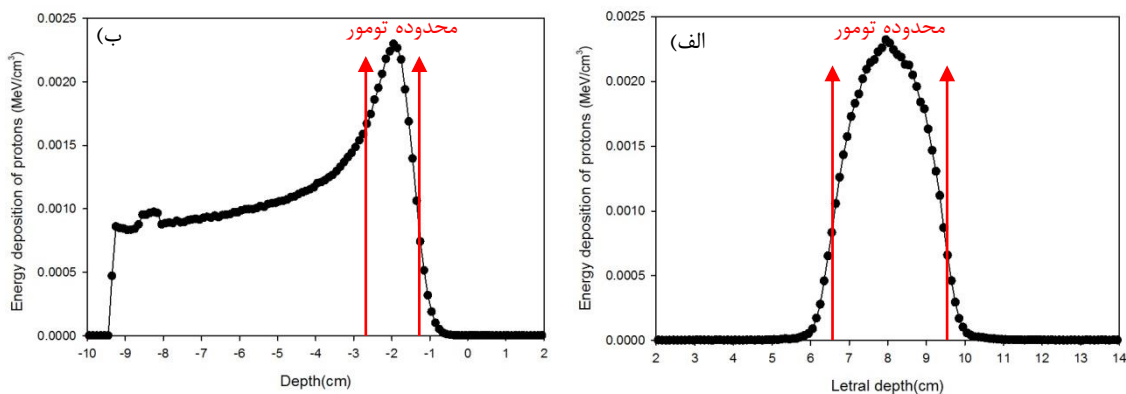


شکل شماره (۱). هندسه مسئله: سیستم نازل از نوع پراکندگی منفعل (NEU) در صفحه YZ در مقابل فانتوم MIRD-UF در سطح مقطعی با $x=8cm$ (الف) چشمه نقطه‌ای جهت‌دار در خلأ، (ب) گام ۲۳م چرخ مدولاسیون برد، (پ) پراکنده‌ساز جبران‌کننده برد، (ت) پیش موازی‌ساز، (ث) دهانه، (ج) دیافراگم نهایی به قطر ۳cm، (چ) فانتوم MIRD-UF، (ح) معده، (خ) تومور، (د) لوزالمعده، (ذ) طحال، (ر) کلیه چپ، (ز) دیوار بتنی.

نتایج:

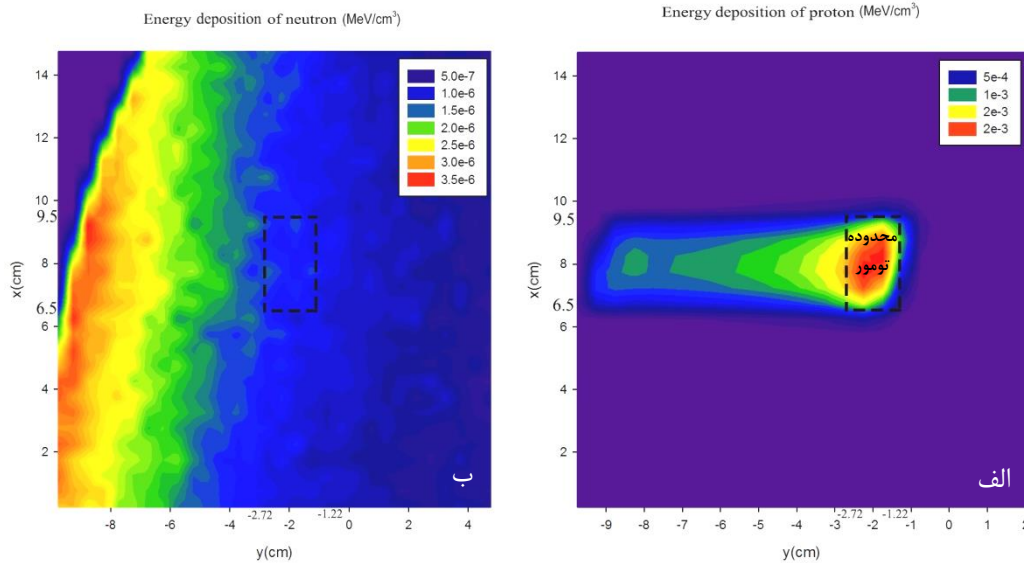
نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد با توجه به عمق تومور که در راستای محور یاز $-1/22cm$ تا $-2/72cm$ می‌باشد، گام ۲۳م چرخ مدولاسیون برد برای تشکیل قله براگ مناسب است، که این گام شامل $0/1199cm$ سرب و $18/1331cm$ لگزان می‌باشد. قله براگ تشکیل شده، از دو جهت عمقی و جانبی در شکل ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود مکان تشکیل قله براگ باریکه پروتون بر هندسه تومور

منطبق می‌باشد. همین مطلب به‌طور کیفی در شکل (۳- الف) به‌صورت خطوط توزیع انباشت انرژی دوبعدی پروتون در فانتوم MIRD-UF نشان داده شده است. با توجه به شکل (۳) ذرات ثانویه قبل از رسیدن به تومور انرژی خود را برجای می‌گذارند و از آنجاکه بیشینه دز آن‌ها در محدوده پوست می‌باشد این قضیه می‌تواند منجر به حساسیت پوستی شود که البته گزارش بالینی Shibuya, S نیز اریتم پوستی^۱ را تأیید می‌کند [۹]. به دلیل آن‌که در این مقاله گزارش شده، تومور در فردی مبتلا به سرطان اولیه معده به دلیل مشکلات قلبی و یا تنفسی قابل جراحی نبود و با دز پروتونی به مقدار ۸۳ Gy درمان شد، در اینجا مقادیر دز برای مقایسه منطقی‌تر به این مقدار نرمال شده است. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهند دز پروتون در بافت‌های دیگر به‌طور میانگین تقریباً 10^4 مرتبه کوچک‌تر از دز دریافتی تومور می‌باشد، این مقدار بیانگر این است که در پروتون درمانی به‌خوبی می‌توان بافت‌های سالم را از تابش پروتون محفوظ نگه داشت. همچنین دز معادل نوترون در بیشتر ارگان‌ها تقریباً 10^2 برابر دز معادل فوتون و دز الکترون و 10^4 برابر دز پوزیترون به دست آمد. دز ذرات ثانویه در معده، لوزالمعده، دیواره قلب و طحال نسبت به سایر ارگان‌ها مقادیر بالاتری داشتند، البته برای پوزیترون کلیه چپ را نیز در برمی‌گیرد. به دلیل آنکه نوترون اثر زیستی نسبی (RBE) بالاتری دارد بررسی دز این ذره ثانویه در بافت‌های سالم مجاور اهمیت بیشتری پیدا می‌کند، اندازه‌گیری متعارف دیگری که به‌طور معمول برای محاسبات دز ثانویه استفاده می‌شود، دز معادل نوترون بر دز جذبی درمانی (H/D) می‌باشد، که در آن H دز معادل نوترون و D دز جذبی درمانی یا دز پروتون تحویل داده شده به حجم تومور است [۱۴]. مقادیر H/D درون تومور و همچنین ارگان‌های دیگر بدن در جدول شماره (۲) آورده شده است. با توجه به مقادیر این جدول، (H/D) در بافت معده، لوزالمعده، دیواره قلب و طحال مقادیر بیشتری نسبت به سایر ارگان‌های بدن دارد.



شکل شماره (۲). منحنی دز-عمقی پروتون؛ الف) در راستای محور x، ب) در راستای محور y.

¹ Skin erythema



شکل شماره (۳). خطوط توزیع انباشت انرژی دویعدی برای: الف) پروتون، ب) نوترون (ابعاد و کسل‌ها در محاسبه دز نوترون $0.5 \times 0.5 \times 16 \text{ cm}^3$ می‌باشد).

جدول شماره (۲). دز معادل نوترون بر دز جذبی درمانی (H/D) در بافت‌های مختلف فانتوم MIRD-UF.

H/D (mSv/Gy)	بافت	H/D (mSv/Gy)	بافت	H/D (mSv/Gy)	بافت
$9/592 \pm 0/057$	لوزالمعده	$5/594 \pm 0/045$	پایین نخاع	$15/258 \pm 0/062$	معده
$8/141 \pm 0/043$	دیواره قلب	$5/752 \pm 0/028$	شش چپ	$17/445 \pm 0/210$	تومور
$6/893 \pm 0/043$	داخل قلب	$3/408 \pm 0/19$	شش راست	$0/222 \pm 0/004$	مغز
$7/946 \pm 0/057$	طحال	$4/316 \pm 0/041$	کلیه راست	$0/768 \pm 0/032$	تیروئید
$6/183 \pm 0/027$	روده	$6/352 \pm 0/049$	کلیه چپ	$0/569 \pm 0/016$	بالای نخاع
$4/720 \pm 0/011$	پوست بدن	$6/070 \pm 0/026$	کبد	$3/449 \pm 0/022$	وسط نخاع

بحث و نتیجه‌گیری:

از آنجاکه عمق نفوذ پروتون‌ها با انرژی باریکه ارتباط مستقیم دارد، حتماً پیش از درمان بایستی با روش‌های تصویربرداری مکان تومور را به‌دقت مشخص کرد. در این کار با توجه به ابعاد و موقعیت تومور، پروتون درمانی سرطان معده به روش پراکندگی منفعل به‌خوبی با گام ۲۳ ام چرخ مدولاسیون برد می‌تواند دز بالایی را بر تومور منطبق کند، تا به‌طور کامل درمان شود و درعین حال بافت سالم را از تابش پروتون محفوظ دارد، در این بررسی‌ها دز ذرات ثانویه تولیدی در خارج از محدوده تومور محاسبه شد، محاسبات نشان می‌دهند که دز ثانویه در بافت معده، لوزالمعده، دیواره قلب و طحال مقادیر بیشتری نسبت به سایر ارگان‌های بدن دارند و همچنین



دز معادل نوترون نسبت به دز فوتون، الکترون و پوزیترون بیشتر می‌باشد. این نتایج علاوه بر ارائه کارآمدی پروتون درمانی سرطان معده در تطبیق مطلوب دز اولیه بر حجم تومور و حفظ بافت سالم از تابش پروتون، نشان می‌دهد به منظور کاهش دز ثانویه در بافت‌های سالم، تمهیدات حفاظ‌سازی برای کاهش دز ثانویه لازم است و بررسی اثرات زیستی این دز ثانویه در ارگانهای مختلف باید مدنظر قرار گیرد.

مراجع:

1. Efstathiou, J., P. Gray, and A. Zietman, *Proton beam therapy and localised prostate cancer: current status and controversies*. British journal of cancer, 2013. **108**(6): p. 1225.
2. Paganetti, H., *Proton Therapy Physics*. 2016: CRC Press.
3. Ted C. Ling, J.I.K., Jerry D. Slater, Gary Y. Yang, *Proton therapy for gastrointestinal cancers*. Translational Cancer Research, 2012. **1**(3): p. 150-158.
4. Dionisi, F.A., Stephen Lukens, John N Ding, Xuanfeng Kralik, John Kirk, Maura Roses, Robert E Amichetti, Maurizio Metz, James M Plastaras, John P, *Proton therapy in adjuvant treatment of gastric cancer: planning comparison with advanced x-ray therapy and feasibility report*. Acta Oncologica, 2014. **53**(10): p. 1312-1320.
5. Koyama, S.K., Nobuhiro Fukutomi, Hisayuki Osuga, Toshiaki Iijima, Tatsuo Tsujii, Hirohiko Kitagawa, Toshio, *Advanced carcinoma of the stomach treated with definitive proton therapy*. American Journal of Gastroenterology, 1990. **85**(4).
6. Shibuya, S., et al., *Definitive proton beam radiation therapy for inoperable gastric cancer: a report of two cases*. Radiation medicine, 1990. **9**(1): p. 35-40.
7. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International Journal of Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-E386.
8. Dent, B. and S.M. Griffin, *Gastric tumours*. Surgery (Oxford), 2014. **32**(11): p. 608-613.
9. Han, E.Y., W.E. Bolch, and K.F. Eckerman, *Revisions to the ORNL series of adult and pediatric computational phantoms for use with the MIRD schema*. Health Physics, 2006. **90**(4): p. 337-356.
10. Maughan, R.L., et al., *Mass energy-absorption coefficients and mass collision stopping powers for electrons in tumors of various histologies*. Medical Physics, 1999. **26**(3): p. 472-477.
11. Gottschalk, B., *NEU User Guide*. Laboratory for Particle Physics and Cosmology, 2006.
12. Gottschalk, B. *NEU Codes Package*. [cited 2017 December 2]; Available from: <http://users.physics.harvard.edu/~gottschalk/>.
13. Thomas F. Delaney MD, H.M.K.P., *Proton and Charged Particle Radiotherapy*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
14. Zheng, Y., et al., *Monte Carlo study of neutron dose equivalent during passive scattering proton therapy*. Physics in medicine and biology, 2007. **52**(15): p. 4481.