

بررسی درمان سرطان کبد با استفاده از روش پروتون‌تراپی و ارزیابی اثر عناصر تشکیل- دهنده فانتوم

احمدی گنجه، زهرا^(۱) - اسلامی کلانتری، محمد^(۱) - مولوی، علی اصغر^(۲)

^(۱) دانشگاه یزد، دانشکده فیزیک، گروه هسته‌ای

^(۲) دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

چکیده:

امروزه برتری های پرتودرمانی با ذرات باردار برای درمان تومورهای سرطانی مشخص شده است و این روش به طور گسترده‌ای رواج یافته است. جایگزیده بودن انرژی منتقل شده در یک مکان مشخص سبب تمایز اساسی این روش درمانی با بسیاری از روش های قدیمی تر پرتودرمانی است زیرا که آسیب های رسیده به بافت سالم به حداقل مقدار خود می رسند. در این مطالعه، بازه ی مفید انرژی در فرآیند پروتون‌درمانی سرطان کبد برای سه فانتوم رایج در امور دزیمتری محاسبه شده و همچنین پارامترهای ارزیابی دز محاسبه گردیده‌اند. از کد مونت کارلوی MCNPX برای کلیه‌ی شبیه‌سازی ها استفاده شده است. کلمات کلیدی: پروتون‌تراپی، سرطان کبد، SOBP، ارزیابی دز

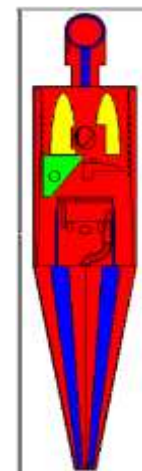
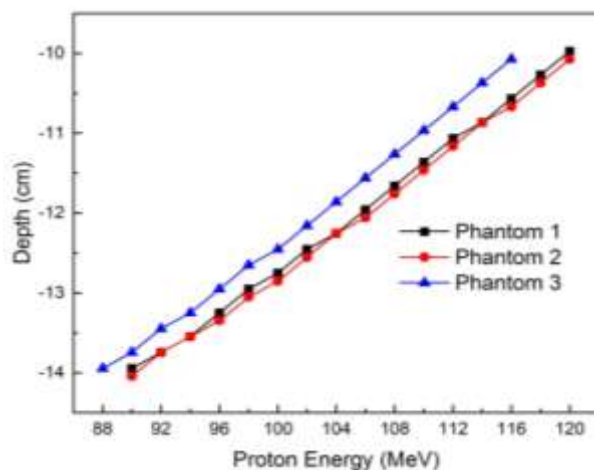
مقدمه:

کبد بزرگترین غده بدن است که در فرآیند پروتئین سازی و دفع سموم از بدن، نقش مهمی ایفا می‌کند. چنانچه سلول‌های کبدی آسیب ببینند، رشد بیش از اندازه سلول‌های کبد، باعث ایجاد تومورهای سرطانی شده و فعالیت طبیعی کبد را مختل می‌کند. چون این نوع سرطان یکی از رایج‌ترین سرطان‌ها در سراسر دنیا محسوب می‌شود، بررسی روش‌های درمانی مختلف و به کارگیری روش درمانی که بیشترین تأثیر را بر درمان تومور و افزایش طول عمر بیمار گذاشته و نیز کمترین عوارض جانبی را به دنبال داشته باشد، از اهمیت زیادی برخوردار است. در میان این روش‌ها، پروتون درمانی به دلیل واگذاری بیشترین انرژی پرتو در قله‌ی براگ و داشتن برد کوتاه، بر سایر روش‌ها برتری دارد. این موضوع باعث می‌شود بر خلاف تابش‌های گاما و الکترون که دز انباشت شده در وسعت بیشتری از بافت اتفاق می‌افتد آسیب کمتری به بافت‌های سالم اطراف تومور برسد [۴-۱]. پروتون تراپی برای اولین بار در سال ۱۹۵۵ در یک پژوهش برای درمان بیماران در کالیفرنیا مورد استفاده قرار گرفت که نتایج آن امیدوار کننده بود و اولین مرکز تخصصی پروتون تراپی نیز در ایالات متحده در سال ۱۹۹۳ در مرکز پزشکی دانشگاه لیندا در کالیفرنیا ساخته شد. امروزه مراکز پروتون‌تراپی زیادی خصوصاً در آمریکا در حال فعالیت، گسترش یا ساخت می‌باشد [۵]. از آنجا که شبیه‌سازی قبل از درمان نقش مهمی در بهبود کیفیت درمان دارد در این کار سعی شده است با شبیه‌سازی فانتوم کبد در فانتوم کامل بدن انسان (ORNL_MIRD) شرایط مناسب برای درمان با استفاده از روش پروتون‌تراپی پیش‌بینی

شود. از آنجا که در بسیاری از کارهای شبیه‌سازی از یک فانتوم ساده‌ی آب و همچنین گهگاه از بافت نرم به منظور انجام امور دزیمتری استفاده می‌شود در این کار سه فانتوم آب، بافت نرم و فانتومی که از عناصر اصلی تشکیل‌دهنده‌ی کبد و پوست تشکیل شده است جهت مشاهده‌ی تفاوت‌ها در نظر گرفته شده است. قله‌ی براگ پهن شده، پارامترهای ارزیابی دز و دز عرضی نیز با استفاده از کد مونت کارلوی MCNPx محاسبه شده‌اند.

روش کار:

هدف درمانی به صورت توموری کروی با شعاع ۲ سانتیمتر در کبد که درون فانتوم کامل بدن انسان قرار دارد در نظر گرفته شده است. نمایی از فانتوم بدن انسان به همراه تومور در شکل ۱ نشان داده شده است. این تومور در راستای محور طول مطابق با فانتوم ORNL_MIRD که کبد در استای منفی محور طول قرار دارد در عمق ۱۴ cm تا ۱۰ cm- است. در اولین مرحله برای به دست آوردن قله‌های براگ در محدوده‌ی تومور، چشمه‌ی پروتون به صورت عمود بر فانتوم بدن و تک انرژی در نظر گرفته شده است و انرژی با گام MeV ۲ تغییر داده شده است. مکان قله‌ها بر اساس انرژی در شکل ۲ رسم شده است. فانتوم ۱ از بافت نرم، فانتوم ۲ از عناصر اصلی کبد و فانتوم ۳ از آب تشکیل شده است. عناصر تشکیل‌دهنده‌ی فانتوم‌ها در جدول ۱ موجود می‌باشند.



شکل ۱: نمایی از فانتوم بدن انسان به همراه کبد و تومور شکل ۲: مکان قله‌های براگ بر حسب انرژی پروتون فرودی

برای فانتوم شماره‌ی ۱ و ۲ قله‌های براگ در بازه‌ی انرژی ۹۰ MeV- ۱۲۰ MeV در محدوده‌ی تومور و برای فانتوم شماره‌ی ۳ اولین قله‌ی براگ در سطح تومور در انرژی ۸۸ MeV و آخرین قله‌ی براگ در محدوده‌ی تومور در انرژی ۱۱۶ MeV است. نمودار نشان می‌دهد مکان تخلیه‌ی دز برای فانتوم آب در هر انرژی نسبت به دو فانتوم دیگر متفاوت بوده است. این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت چگالی و عناصر تشکیل‌دهنده‌ی فانتوم‌ها نسبت به بافت اصلی کبد باشد. شبیه‌سازی درمان با انرژی‌های مختلف چشمه انجام شده و

طیف براگ پهن شده‌ی بهینه برای درمان این تومورها تعیین شده است. در پروتون درمانی قله براگ پهن شده برای ایجاد یک توزیع دز یکنواخت در حجم هدف بکار می‌رود [۶-۷]. به منظور ایجاد SOBP چندین قله براگ با بردهای مختلف، متناظر با انرژی‌های ورودی متفاوت و با وزن‌های معین ترکیب می‌شوند. ضرایب وزنی به دست آمده در جدول ۲ و نمودارهای SOBP مربوط به قله‌های براگ برای سه فانتوم در شکل ۳ رسم شده است.

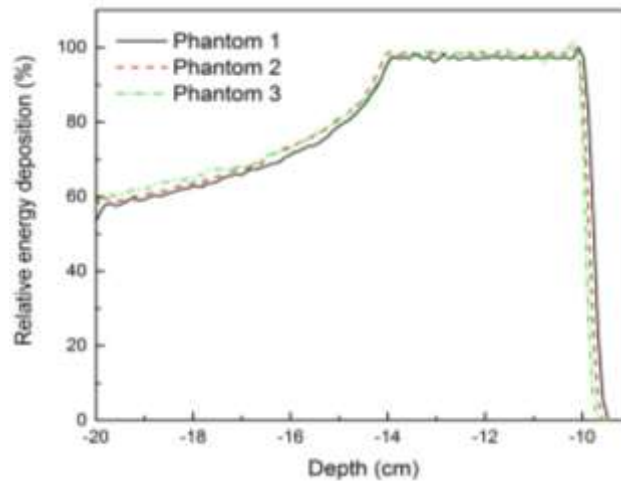
جدول ۱: عناصر تشکیل دهنده‌ی سه فانتوم جدول ۲: ضرایب‌های وزنی به دست آمده برای سه فانتوم

ضرایب وزنی			
فانتوم ۳	فانتوم ۲	فانتوم ۱	انرژی (MeV)
۰	۳/۲۷۵	۳/۲۴۵	۱۲۰
۰	۱/۲۳۹	۱/۲۵۵	۱۱۸
۳/۶۵۲	۰/۸۵۱	۰/۸۷۷	۱۱۶
۱/۰۸۶	۰/۶۸۶	۰/۷۳۲	۱۱۴
۰/۹۶۵	۰/۶۳۷	۰/۶۱۷	۱۱۲
۰/۷۷	۰/۴۹۸	۰/۴۹۳	۱۱۰
۰/۵۹۳	۰/۴۷۳	۰/۴۳۷	۱۰۸
۰/۵۲۸	۰/۴۰۱	۰/۴۱۳	۱۰۶
۰/۴۵۹	۰/۳۵۹	۰/۳۵	۱۰۴
۰/۴۶۱	۰/۳۳۹	۰/۳۲۱	۱۰۲
۰/۳۵۶	۰/۲۸۵	۰/۳۰۴	۱۰۰
۰/۳۰۴	۰/۲۷	۰/۲۵۴	۹۸
۰/۳۴۲	۰/۲۵۱	۰/۲۸۷	۹۶
۰/۳۱۶	۰/۲۳۱	۰/۲۳۷	۹۴
۰/۲۳۱	۰/۱۹	۰/۱۷۳	۹۲
۰/۲۷۸	۰/۲۳۳	۰/۲۱۵	۹۰
۰/۱۸۲	۰	۰	۸۸

عناصر	فانتوم ۱			فانتوم ۲		فانتوم ۳
	بافت نرم	کبد	پوست	آب		
H	۱۰/۴۵۴	۱۰/۲	۱۰	۰/۱۱۱۹		
C	۲۲/۶۶۳	۱۳/۹	۲۰/۴	-		
N	۲/۴۹۰	۳/۰	۴/۳	-		
O	۶۳/۵۲۵	۷۱/۶	۶۴/۵	-		
F	-	-	-	۰/۸۸۸۱		
Na	۰/۱۱۲	۰/۲	۰/۲	-		
Mg	۰/۰۱۳	-	-	-		
Si	۰/۰۳۰	-	-	-		
P	۰/۱۳۴	۰/۳	۰/۱	-		
S	۰/۲۰۴	۰/۳	۰/۲	-		
Cl	۰/۱۳۳	۰/۲	۰/۳	-		
K	۰/۲۰۸	۰/۳	۰/۱	-		
Ca	۰/۰۲۴	-	-	-		
Fe	۰/۰۰۵	-	-	-		
Zn	۰/۰۰۳	-	-	-		
Rb	۰/۰۰۱	-	-	-		
Sr	-	-	-	-		
Zr	۰/۰۰۱	-	-	-		
Pb	-	-	-	-		
چگالی	۱/۰۴	۱/۰۶	۱/۰۹	۰/۹۹۸		
	g/cm ³	g/cm ³	g/cm ³	g/cm ³		

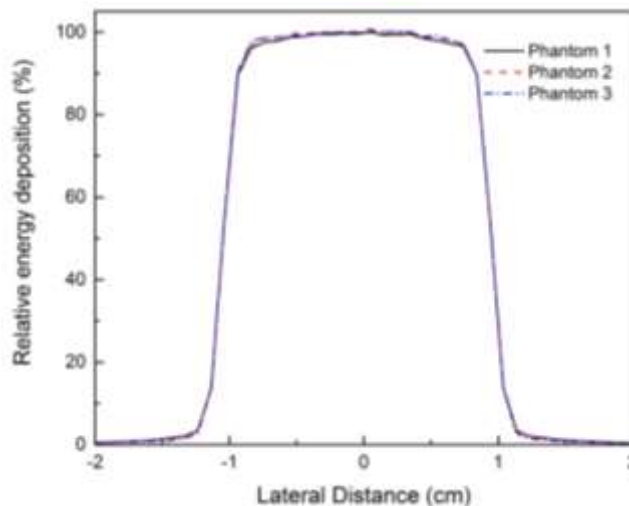
به علت تفاوت ارتفاع قله‌ها، در راستای به دست آوردن قله‌ی براگ پهن شده که دارای دز همواری می‌باشد، قله‌های مربوط به انرژی‌های پایانی که دارای ارتفاع کمتری می‌باشند دارای ضرایب وزنی بزرگتر می‌باشند..

توجه به ضرایب وزنی نشان می‌دهند که این ضرایب برای دو فانتوم ۱ و ۲ تقریباً یکسان و برای فانتوم آب کمی متفاوت است. در فانتوم آب ارتفاع قله‌ها نسبت به دو فانتوم دیگر کمتر و ضرایب وزنی به جز در انرژی اول نسبت به دو فانتوم دیگر بیشتر هستند.



شکل ۳: SOBP به دست آمده برای فانتوم‌ها

در ادامه در جهت دیدن چگونگی توزیع دز در عرض فانتوم نمودارهای عرضی مربوط به سه فانتوم در عمق ۱۲ cm- در شکل ۴ رسم شدند.



شکل ۴: انرژی تخلیه شده در عرض فانتوم برای فانتوم‌های شماره ۱، ۲ و ۳

ویژگی‌های SOBP ایجاد شده می‌تواند با پارامترهای پیشنهاد شده به وسیله ICRU ارزیابی شوند [۸]. این پارامترها در جدول ۳ تعیین شده و شامل عمق نفوذ، شیب انتهایی دز، طول SOBP و طول هدف است که در ادامه بیان شده‌اند. ۱- عمق نفوذ (d_{90}): عمق در طول بیم تا نقطه‌ی ۹۰ درصد از بیشینه‌ی مقدار دز در انتهای بیم. ۲- شیب انتهایی دز (DDF): فاصله‌ی است در راستای محور بیم که دز از مقدار ۸۰ درصد به ۲۰

درصد بیشینه‌ی مقدار کاهش می‌یابد. ۳- طول SOB P ($m90$): فاصله‌ی بین نود درصد بیشینه‌ی مقدار دز در ابتدا و انتهای طیف. ۴- طول هدف (درمان): فاصله‌ی بین طول DDF از ۹۰ درصد بیشینه‌ی مقدار دز لبه‌ی ابتدایی و دوبرابر طول DDF از ۵۰ درصد بیشینه‌ی مقدار دز در انتهای بیم. دو سطر آخر جدول نیز مربوط دو مقدار پهنای بیم و نیم سایه برای دوز عرضی رسم شده در شکل ۴ می‌باشد. نیم سایه فاصله‌ی بین نقاط ۸۰ و ۲۰ درصد بیشینه‌ی مقدار دز در انتهای طیف است.

جدول ۳: پارامترهای محاسبه شده جهت ارزیابی توزیع دز پروتون برای SOB P های طراحی شده

پارامترهای ارزیابی بیم (cm)	فانتوم ۱	فانتوم ۲	فانتوم ۳
$d90'$	۱۰/۰۹	۱۰/۰۱	۱۰
DDF	۰/۱۷	۰/۱۷	۰/۱۷
$m90'$	۴/۲۹	۴/۳۴	۴/۲۲
طول هدف	۴/۶۲	۴/۸۶	۴/۴۹
پهنای بیم	۲/۰۰۱	۱/۹۹۵	۲/۰۰۳
نیم‌سایه	۰/۱۴۲	۰/۱۴۳	۰/۱۴۷

برای مورد ۱ هر چه عمق نفوذ بیشتر باشد شرایط درمان بهتری فراهم می‌آید که برای سه فانتوم تقریباً یکسان و تفاوت‌ها ناچیز است. مورد ۲ هر چه کمتر باشد بهتر است زیرا که هر چه کمتر باشد به معنی این است که دز کمتری در بافت اطراف سلول تومور تخلیه شده است که در این مورد نیز نتایج یکسان است. و برای مورد ۳ هر چه طول SOB P بیشتر باشد شرایط درمان بهتری فراهم می‌آید. بیشتر بودن پهنای بیم به معنی بیشتر تحت پوشش قرار گرفتن تومور تحت تابش در راستای عرضی می‌باشد که تفاوت‌ها برای سه فانتوم در حد صدم می‌باشد اگرچه به شعاع چشمه بستگی دارد. در این کار شعاع چشمه ۱cm در نظر گرفته شده است. بیشتر بودن نیم سایه نیز به معنی بیشتر تخلیه شدن دز در بافت سالم است. نتایج نشان می‌دهند تفاوت اصلی که در سه فانتوم دیده می‌شود مربوط به مکان‌های تخلیه‌ی دز باشد و در پارامترها تفاوت چشمگیری دیده نمی‌شود. از جمله‌ی اعضای نزدیک به کبد، کلیه است که فانتوم‌های شماره‌ی ۱-۳ به ترتیب به میزان $10^{-10} \times 2/29$ گری، $10^{-10} \times 1/88$ گری، $10^{-16} \times 6/44$ گری دز دریافت می‌کند که نشان‌دهنده‌ی این است که در این روش درمانی بافت‌های سالم اطراف دز زیادی دریافت نمی‌کنند.

بحث و نتیجه گیری:

در این پژوهش درمان سرطان کبد برای سه فانتوم با استفاده از کد مونت کارلوی MCNPX مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهند که برای فانتوم بافت نرم و بافت تشکیل شده از بافت اصلی کبد، قله‌های براگ در بازه‌ی انرژی ۱۲۰ MeV- ۹۰ MeV و برای فانتوم آب در بازه‌ی انرژی ۱۱۶ MeV- ۸۸ MeV در محدوده‌ی تومور قرار می‌گیرند. همچنین نتایج نشان دادند که مکان تخلیه‌ی دز برای فانتوم آب در هر انرژی نسبت به دو فانتوم دیگر متفاوت بوده و این تفاوت به صورت تقریبی به اندازه‌ی ۳ میلیمتر در هر نقطه است. ضرایب وزنی به دست آمده برای قله‌های براگ پهن شده نشان می‌دهند که این ضرایب برای دو فانتوم بافت نرم و کبد تقریباً یکسان و برای فانتوم آب کمی متفاوت است. در ادامه پارامترهای ارزیابی دز طبق گزارش ICRU به دست آمدند که تفاوت چندانی بین نتایج دیده نشد. نتایج به دست آمده در این پژوهش نشان می‌دهند استفاده از فانتوم بافت نرم نتایج قابل قبول تری برای شبیه‌سازی درمان نسبت به فانتوم آب برای جایگزینی بافت واقعی کبد دارد و در کارهای دزیمتری باید حداکثر تلاش شود که از فانتوم‌های واقعی‌تر استفاده شود.

مراجع:

- [۱] Fukumitsu, N., Okumura, T., et al., "Proton beam therapy for metastatic liver tumors". *Radiotherapy and Oncology*, 117(2), 322-327, (2015).
- [۲] Bonnett, D. E., "Current developments in proton therapy: a review". *Phys. Med. Biol.* 38,1371-1392, (1993).
- [۳] Chu, W. T., Ludewigt, B. A., et al., "Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. *Rev. Sci. Instrum.* 64, 2055-2121, (1993).
- [۴] Miller, D. W., "A review of proton beam radiation therapy. *Med. Phys.* 22, 1943-1954, (1995).
- [۵] Smith, A. R., "Vision 20/20: Proton therapy". *Medical physics*, 36(2), 556-568, (2009).
- [۶] Paganetti, H., "Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations." *Physics in medicine and biology*, 57(11), R99, (2012).
- [۷] Paganetti, H., Jiang, H., et al., "Accurate Monte Carlo simulations for nozzle design, commissioning and quality assurance for a proton radiation therapy facility". *Med. Phys.* 31, 2107-2118, (2004).
- [۸] ICRU Report 78., "Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements". (2007).