

محاسبات دوزیمتری نوترون تراپی با گادولینیوم در ابعاد ماکروسکوپی

مسعود گلشنی*، علی اصغر مولوی، بهنام آزادگان

دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

چکیده:

در این مقاله، ضریب گرمای گادولینیوم محاسبه و دوزیمتری نوترون تراپی با گادولینیوم در ابعاد ماکروسکوپی با کمک کد MCNP بررسی شده است. نتایج نشان می‌دهد که دلیل افت شدید شار نوترون حرارتی در تومور با حضور گادولینیوم، مقدار دوز با تقریب کرما کاهش چشم‌گیری خواهد داشت. در تومورهای کوچک دوز فوتون‌های گاما با ترابرد الکترون‌های تولیدی و همچنین دوز گادولینیوم بر اساس تعداد واکنش‌های نوترون حرارتی و گادولینیوم در ترابرد نوترون در تومور، محاسبه شده است. نسبت درمانی (نسبت دوز جذب شده در تومور به دوز جذب شده در بافت سالم) با در نظر گرفتن تقریب کرما با افت شار مقدار $1/51$ حاصل می‌شود. اگر دوز گادولینیوم با تقریب کرما بدون افت شار در تومور محاسبه شود، نسبت درمانی به $1/99$ می‌رسد. با محاسبه دوز گادولینیوم بر اساس تعداد واکنش‌های گادولینیوم با نوترون حرارتی در تومور و متوسط انرژی آزاد شده الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه، بیشینه مقدار نسبت درمانی یعنی $2/35$ حاصل می‌شود. بنابراین برآورد مناسب دوز بیولوژیکی گادولینیوم و در نهایت دوز معادل کلی در تومور، محاسبه نسبت درمانی توزیع دوز در سر نشان می‌دهد که گادولینیوم می‌تواند به عنوان جاذب نوترون در نوترون تراپی استفاده شود.

کلمات کلیدی: نوترون تراپی، گادولینیوم، محاسبات دوزیمتری، تاثیر بیولوژیکی

مقدمه :

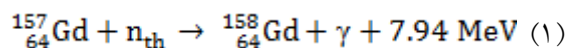
چندین سال است که از عنصر بور به عنوان جاذب خوب نوترون در نوترون تراپی برای درمان تومورهای سر استفاده می‌شود که نتایج رضایت بخشی به دنبال داشته است [۱،۲]. گادولینیوم نیز به عنوان جایگزین مناسب بور در نوترون تراپی پیشنهاد شده است [۳-۶]. سطح مقطع گادولینیم (255000 بارن برای گادولینیوم 157 و 58000 بارن برای گادولینیوم 155) در مقایسه با سطح مقطع بور (3837 بارن) بسیار بزرگتر است و می‌تواند از شار نوترون ضعیف‌تری برای درمان استفاده کرد. طیف تشعشعی گادولینیوم پس از واکنش جذب نوترون حرارتی، تلفیقی از ذرات با انتقال انرژی خطی متفاوت در بافت است [۷،۸]. پرتوهای گاما، پرتو ایکس مشخصه و الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه، ذراتی هستند که از گادولینیوم برانگیخته با انرژی برانگیختگی 7946 keV آزاد می‌شوند. الکترون‌های اوژه از انتقال انرژی خطی بالایی حتی در مقایسه با لیتیوم آزاد شده در نوترون تراپی با بور (0.3 MeV/ μ در مقایسه با 0.2 MeV/ μ) برخوردار هستند که در صورت مجاورت

با مولکول‌های DNA در هسته سلول، توانایی شکست‌های دوگانه زنجیره‌های DNA و در نتیجه مرگ سلول را، دارند [۹]. Sheino و همکاران با محاسبه ضرایب کرمای گادولینیوم بر اساس داده‌های هسته ای JENDL-3.3، دوز گادولینیوم و فوتون‌ها را با تقریب کرما برآورد کرده‌اند [۱۰]. Khokhlov و همکاران با محاسبه کرمای گادولینیوم و پرتوهای گاما به این نتیجه رسیدند که دوز گادولینیوم ناشی از الکترون‌های اوژه و تبدیل داخلی با دوز پرتوهای گاما در تومور قابل مقایسه می‌باشد [۱۱]. چگونگی توزیع ایزوتوپ جاذب نوترون در سلول‌های سرطانی تومور تاثیر بالایی در مرگ سلول‌ها دارد. به عنوان مثال اگر ذرات با برد کم و انتقال انرژی خطی بالا در هسته سلول و در مجاورت مولکول‌های DNA قرار بگیرند، توانایی بالایی در شکست مولکول‌های DNA و مرگ سلول دارند [۱۲].

در این مطالعه ضریب کرمای گادولینیوم بر اساس آخرین سطح مقطع‌های مورد نظر و طیف تشعشعی دقیق گادولینیوم محاسبه شده است. کرمای گادولینیوم ۱۵۷ هم با افت شار و هم بدون افت شار در تومور محاسبه و با دوز گادولینیوم، محاسبه شده از روی واکنش‌های صورت گرفته در ترابرد مستقیم نوترون، مقایسه شده است. دوز پرتوهای گامای تولیدی در تومور هم با تقریب کرما و هم به طور مستقیم از روی ترابرد الکترون-های تولیدی محاسبه و تفاوت آنها در تومور با ابعاد متفاوت با هم مقایسه شده است. ضریب تاثیر بیولیژیکی نسبی دوز گادولینیوم برآورد شده و توزیع دوز معادل در بافت سر حاصل شده است. در نهایت با تعیین نسبت درمانی برای هر روش، کارایی نوترون‌تراپی با گادولینیوم برای درمان تومورهای سر بررسی شده است.

روش کار :

واکنش گادولینیوم ۱۵۷ و نوترون حرارتی به صورت زیر است:



که واکنش گرما زا است و 7940 keV انرژی برانگیختگی گادولینیوم ۱۵۸ اکثرا به صورت فوتون‌هایی با انرژی بین 80 keV تا 7800 keV آزاد می‌شوند. الکترون‌های تبدیل داخلی با انرژی کلی 45 keV در رقابت با این پرتوهای گاما از لایه‌های اولیه الکترونی آزاد می‌شوند. متعاقب آزادسازی این الکترون‌های تبدیل داخلی و با خالی شدن لایه داخلی از الکترون، اختلاف انرژی دو لایه به صورت پرتوهای x مشخصه و در رقابت با آنها الکترون‌های اوژه به ترتیب با انرژی کلی $10/7 \text{ keV}$ و $4/2 \text{ keV}$ آزاد می‌شوند [۷].

محاسبات دوزیمتری در این تحقیق با کمک کد MCNPX 2.6 انجام شده است [۱۳]. در این شبیه سازی از فانتوم سر اشنایدر به صورت منحنی‌های بیضیگون که قسمت‌های مختلف سر از جمله بافت نرم مغز، جمجمه و پوست سر را مشخص می‌کند، استفاده شده است. چشمه نوترونی مورد استفاده شامل 89% نوترون فوق حرارتی، 10% نوترون گرمایی و 1% نوترون سریع به عنوان الودگی در طیف نوترون، مانند همان طیفی که در حالت درمانی استفاده می‌شود، می‌باشد [۱۲]. قطر چشمه نوترونی 10 سانتی متر و شار نوترونی

10^{10} نوترون بر سانتی متر مربع بر ثانیه در نظر گرفته می‌شود. خصوصیات دیگر این طیف همان خصوصیات است که در شبیه سازی Goorley و همکاران [۱۲] برای نوترون‌تراپی استفاده شده است. برای محاسبات گرمای گادولینیوم برای یک طیف نوترونی مشخص از رابطه زیر استفاده شده است [۱۰]:

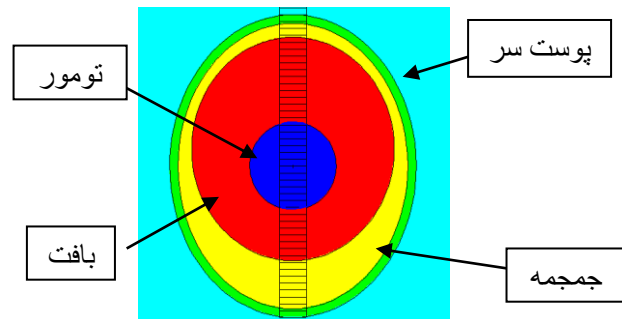
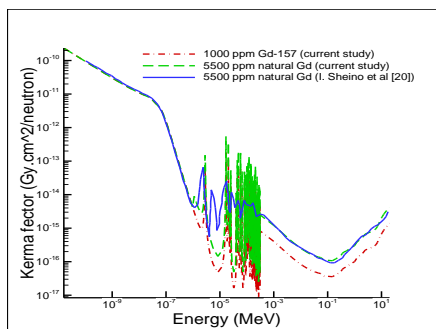
$$K(r,t) = \int dE \phi(r,E) \cdot \sum_i w_i(r,t) \cdot K_i(E) \text{ , Gy/s } (2)$$

در این رابطه $\phi(r,E)dE$ شار نوترون در نقطه r و حد فاصل انرژی dE است که توسط کد MCNP با ترابرد نوترون محاسبه می‌شود. $w_i(r,t)$ کسر جرمی نسبی هسته i ام در محیط و $K_i(E)$ کرما های جزئی ویژه و وابسته به انرژی هسته i ام می‌باشد که بر اساس داده‌های هسته‌ای ENDF/B-VII برای سطح مقطع‌های مختلف گادولینیوم با نوترون و انرژی آزاد شده در هر واکنش و بر هم کنش، با کمک کد فرترن محاسبه شده است. این ضرایب وابسته به انرژی توسط کارت های DE , DF , و DE وارد کد MCNP می‌شوند. RBE الکترون‌های انرژی کل $4/2 \text{ keV}$ (انرژی متوسط الکترون‌های انرژی در حد چند صد الکترون ولت است که باید در بهره آنها ضرب شود) در صورتی که در مجاورت مولکول‌های DNA باشند ۱۵ در نظر گرفته شده است [۱۴، ۱۵]. الکترون‌های تبدیل داخلی با انرژی متوسط 45 keV بردی در حد چند ده میکرومتر یعنی چند برابر قطر یک سلول دارند؛ که می‌توان RBE این الکترون‌ها را ۱،۲ در نظر گرفت [۱۱]. بقیه الکترون‌ها و حتی الکترون‌های ناشی از اشعه x نیز در یک رفتار محافظه کارانه با RBE ۱ در نظر گرفته شده است. با این توصیفات متوسط RBE الکترون‌های آزاد شده با انرژی کل 50 keV در صورتی که گادولینیوم در مجاورت مولکول‌های DNA قرار داشته باشد، ۲،۳۶ محاسبه می‌شود. از طرفی اگر گادولینیوم وارد هسته نشود و به مولکول‌های DNA نپیوندد، RBE باید همان ۱،۲ در نظر گرفته شود.

نتایج :

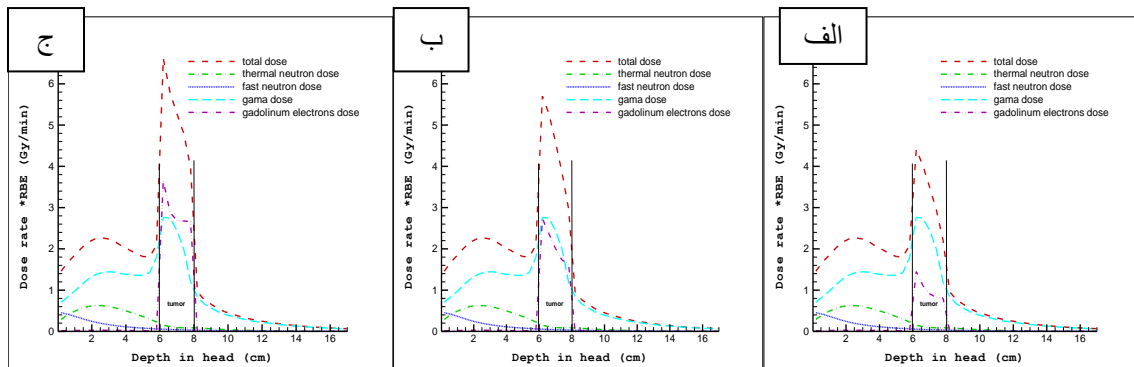
شکل ۱ هندسه شبیه سازی شده سر به همراه ضریب گرمای نوترون محاسبه شده برای 1000 ppm گادولینیوم 157 و 5500 ppm گادولینیوم طبیعی با همان اثر بخشی در توزیع دوز را نشان می‌دهد. ضریب گرمای محاسبه شده به وسیله Sheino و همکاران [۱۰] بر طبق داده‌های JENDL-3.3 محاسبه شده در حالیکه در این مطالعه از داده‌های هسته‌ای ENDF/B-VII استفاده شده که اطلاعات دقیق‌تری را در محدوده رزنانس‌ها ارائه می‌دهد. در شکل ۲ توزیع آهنگ اجزای مختلف دوز معادل در سر، با در نظر گرفتن 550 ppm گادولینیوم 157 در تومور و $5/5 \text{ ppm}$ گادولینیوم 157 در بافت سالم، نشان داده شده است. تومور با شعاع ۱ سانتی‌متر در عمق ۷ سانتی‌متری سر مدل‌سازی شده است. در شکل ۲ دوز گادولینیوم با سه روش متفاوت محاسبه و توزیع دوز اجزای مختلف و دوز کلی بر مبنای آنها به دست آمده است. در شکل ۲-الف به دلیل افت شدید شار نوترون حرارتی در محدوده تومور، تقریب کرما با افت چشم گیری مواجه می‌شود. به همین منظور با توجه به شکل ۲-ب از شار بدون افت در تقریب کرما استفاده شده که باعث افزایش دوز

گادولینیوم در تومور شده است. دوز دقیق گادولینیوم با محاسبه نرخ واکنش گادولینیوم و نوترون حرارتی در تومور به کمک کد MCNP و در نظر گرفتن انرژی آزاد شده در واکنش محاسبه می‌شود (شکل ۳-ج). در تومورهای با حجم کم این روش مقدار دوز را بیشتر از تقریب کرما محاسبه می‌کند. دوز کلی فوتونها از حاصل جمع دوز فوتونهای ناشی از واکنش نوترون حرارتی با گادولینیوم و هیدروژن در بافت سر به دست می‌آید. توزیع دوز فوتونها در سر با تقریب کرما و همین طور محاسبه مستقیم دوز الکترونهای تولیدی در شکل ۳-الف نشان داده شده است. به علت چگالی بالای فوتونهای تولیدی و تولید الکترونهای پر انرژی در برخورد فوتون با بافت تومور، بخشی از انرژی این الکترونها در خارج از محدوده تومور ذخیره شده و تعادل الکترونی در محدوده تومور برقرار نخواهد شد. به همین دلیل است که دوز فوتونها با تقریب کرما بیشتر از دوز فوتونها با ترابرد مستقیم الکترونها محاسبه شده است (شکل ۳-الف). در شکل ۳-ب توزیع آهنگ اجزای دوز معادل و دوز کلی در سر با در نظر گرفتن تقریب کرما برای دوز گادولینیوم و ترابرد مستقیم الکترونهای تولیدی برای دوز فوتونها رسم شده است. دوز فوتونهای ناشی از گادولینیوم را می‌توان با کم کردن دوز فوتونهای زمینه ناشی از هیدروژن از دوز کلی فوتونها با تقریب کرما به دست آورد. نتیجه کار در شکل ۳-ج نشان داده شده است.



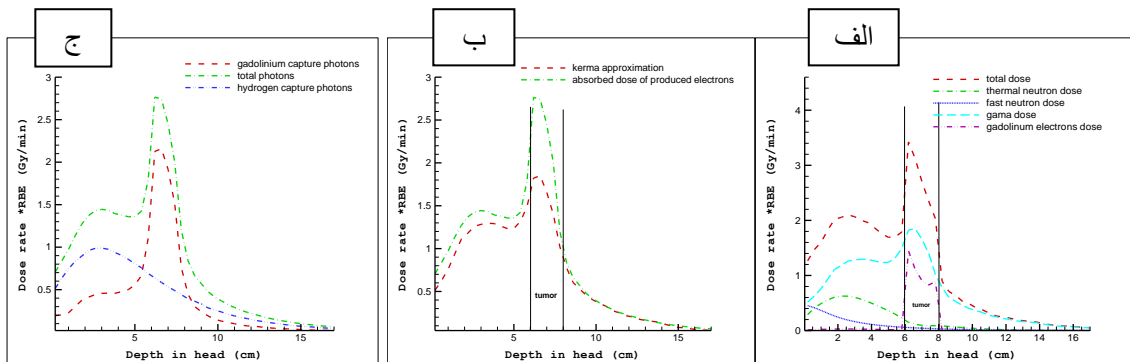
شکل ۱. ضریب کرمای نوترون محاسبه شده برای غلظت‌های متفاوت گادولینیوم ۱۵۷ با استفاده از داده‌های هسته‌ای

ENDF/B-VII (مطالعه حاضر) و داده‌های هسته‌ای JENDL-3.3 [۱۰]

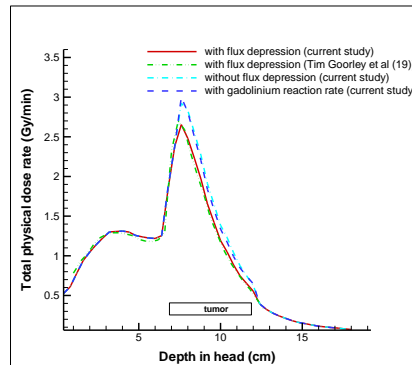


شکل ۲. (الف) توزیع آهنگ اجزای مختلف دوز معادل با در نظر گرفتن تقریب کرما با افت شار برای دوز گادولینیوم (ب) در نظر گرفتن تقریب کرما بدون افت شار برای دوز گادولینیوم (د) در نظر گرفتن آهنگ واکنش‌های گادولینیوم و انرژی آزاد شده الکترون‌ها در هر واکنش

نتایج محاسبات نسبت درمانی با توجه به روش‌های متفاوت در محاسبه اجزای دوز نشان می‌دهد که محاسبه دوز گادولینیوم با افت شار و همین‌طور دوز فوتون‌ها با ترابرد مستقیم الکترون‌ها رفتاری محافظه‌کارانه در برآورد دوز دریافتی است. ولی با محاسبه دوز فوتون‌ها با تقریب کرما و دوز گادولینیوم از روی آهنگ واکنش‌های رخ داده، به بیشترین نسبت درمانی یعنی ۲/۳۵ خواهیم رسید. در مطالعه‌ای جداگانه توزیع آهنگ دوز فیزیکی (با فرض ضرایب RBE برابر ۱) در توموری با شعاع ۲,۵۴ سانتی متر و غلظت ۳۵۰ ppm گادولینیوم ۱۵۷ در شکل ۴ نشان داده شده است. در این مطالعه



شکل ۳. (الف) دوز فوتون‌ها با تقریب کرما و ترابرد مستقیم الکترون‌های تولیدی (ب) توزیع آهنگ اجزای مختلف دوز و دوز کلی (ج) دوز فوتون‌های ناشی از هیدروژن و گادولینیوم به طور جداگانه



شکل ۴. توزیع آهنگ دوز فیزیکی در سر برای تومور با شعاع ۲/۵۴ سانتی متر و غلظت ۳۵۰ ppm گادولینیوم

فرض شده که بافت سالم بدون حضور گادولینیوم است. بقیه پارامترهای فیزیکی و نوترونی شبیه به حالت قبل است. با توجه به حجم بالای تومور، تقریب کرما به دوز واقعی فوتونها نزدیک می‌شود از این رو دوز فوتونها در این حالت با تقریب کرما محاسبه شده است. در مطالعه انجام شده به وسیله Goorley و همکاران [۱۲] آهنگ دوز کلی برای تمام اجزای دوز با تقریب کرما با استفاده از داده‌های هسته‌ای ENDF/B-VI برای محاسبه ضرایب کرما و در نظر گرفتن افت شار در تومور محاسبه شده است که با نتایج این مطالعه با همین شرایط مطابقت خوبی دارد.

بحث و نتیجه گیری :

در این مطالعه، با محاسبه ضریب کرمای گادولینیوم بر اساس آخرین اطلاعات داده‌های هسته‌ای ENDF/B-VII، دوز حاصل از گادولینیوم با تقریب کرما محاسبه شده است. با توجه به افت شدید شار نوترون در مسیر ترابرد با حضور گادولینیوم، تقریب کرما با افت شار دوز را کمتر از حد واقعی برآورد کرده که بهتر است از شار نوترونی بدون افت در تقریب کرما استفاده شود. با توجه به آهنگ بالای واکنش‌های صورت گرفته در تومور، دوز گادولینیوم با روشی دقیق‌تر و از روی تعداد واکنش‌های جذب نوترون حرارتی در گادولینیوم که در ترابرد مستقیم نوترون در کد MCNP بدست آمده، تعیین شده است. همین طور نتیجه گیری شد که در تومورهای با حجم بیشتر، محاسبه دوز با تقریب کرما بدون افت شار، به محاسبه دوز از روی تعداد واکنش‌ها نزدیک می‌شود. تقریب کرما برای دوز فوتونها به خصوص برای تومورهای با حجم کم و شار بالای تولید فوتون‌های گاما، از دقت بالایی برخوردار نیست و باید دوز فوتونها در محدوده تومور و مرزهای آن با ترابرد مستقیم الکترون‌های تولیدی به طور مستقیم حاصل شود. با توجه به داده‌های موجود برای دوزیمتری الکترون‌های کم انرژی در ابعاد سلولی و حتی کوچکتر و پارامترهای میکرودوزیمتری برای رادیوداروهای با

طیف تشعشعی مشابه گادولینیوم، تاثیر بیولوژیکی دوز گادولینیوم برآورد شده است. با بررسی توزیع دوز کلی و محاسبه نسبت درمانی مشاهده شد که گادولینیوم جاذب خوبی در نوترون تراپی است.

مراجع :

1. Diaz, AZ., Coderre, JA., Chanana, AD., 2000. Boron neutron capture therapy for malignant gliomas. *Ann. Med.* 32: 81–85.
2. Coderre, J A., Elowitz, E H., Chadha, M., Bergland, R., Capala, J., Joel, D D., Liu, H B., Slatkin, D N., and Chanana, A D., 1997. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using boronophenylalanine and epithermal neutrons: trial design and early clinical results. *J. Neurooncol.* 33 141-52
3. SHIH, J. L., and BRUGGER, R. M., 1992. Gadolinium as a neutron capture therapy agent. *Medical Physics.* 19, 733–44.
4. Masiaskowski, J., Horton, J., and Peters, L., 1992. Gadolinium neutron capture therapy for brain tumors: a computer study. *Med. Phys.* 19 1277–84
5. Miller, G., Hertel, N., Wehring, B., and Horton, J., 1993. Gadolinium neutron capture therapy. *Nucl. Technol.* 103 320–30.
6. De Stasio, G., Rajesh, D., Casalbone, P., Daniels, M.J., Erhardt, R.J., Frazer, B.H., Wiese, L.M., Richter, K.L., Sonderegger, B.R., Gilbert, B., Schaub, S., Cannara, R.J., Crawford, J.F., Gilles, M.K., Tyliczszak, T., Fowler, J.F., Larocca, L.M., Howard, S.P., Mercanti, D., Mehta, M.P., Pallini, R., 2005. Are gadolinium contrast agents suitable for gadolinium neutron capture therapy? *Neurol. Res.* 27, 387e398.
7. Goorley, T., Nikjoo, H., 2000. Electron and Photon Spectra for Three Gadolinium-Based Cancer Therapy Approaches. *Radiat. Res.* 54, 556–563.
8. Stepanek, J., 1997. Radiation spectrum of ¹⁵⁸Gd and radial dose distribution. In *Advances in Neutron Capture Therapy 2* (B. Larsson, J. Crawford and R. Weinreich, Eds.). *Excerpta Medica, Int. Cong. Series 1132*, Elsevier, Amsterdam.
9. MARTIN, R. F., D’CUNHA, G., PARDEE, M. and ALLEN, B. J., 1988. Induction of double-strand breaks following neutron capture by DNA-bound ¹⁵⁷Gd. *International Journal of Radiation Biology.* 54, 205–8.
10. Sheino, I., Khokhlov, V., Kulakov, V., Zaitsev, K., Taskaev, S., 2004. Estimation of neutron kerma in biological tissue containing boron and gadolinium compounds for neutron capture therapy, *Proceedings Intern. Symposium on Boron Neutron Capture Therapy, July 7-9, Novosibirsk, Russia*
11. Khokhlov, V. F., Shaks, A. L., Gozenbuk, V. L., et al. Dose distribution in gadolinium containing phantoms subsequent to irradiation with thermal neutrons. *Ibid*, Report D-17.
12. Goorley, T., Zamenhof, R., Nikjoo, R., 2004. Calculated DNA Damage from Gadolinium Auger Electrons and Relation to Dose Distributions in a Head Phantom *INT. J. RADIAT. BIOL., NOVEMBER–DECEMBER. VOL. 80, NO. 11–12, 933–940.*
13. Pelowitz, D., 2008. MCNPX users manual, LA-CP-07-1473 Version 2.6.0. Los Alamos National Laboratory
14. Fairlie, I., 2007. RBE and wR values of Auger emitters and low-range beta emitters with particulate reference to tritium. *J. Radiol. Prot.* 27 157–68.
15. Cerullo, N., Bufalino, D., and Daquino, G., 2009. Progress in the use of gadolinium for NCT. *Appl Radiat Isot.* 67(7-8 Suppl): p. S157-60