

۱۶ و ۱۷ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

## بررسی اثر طراحی مجموعه شکل دهنده طیف بر دوز پوست در درمان به روش BNCT

مسعودی، سید فرهاد<sup>(۱)</sup> - احمدی گنجه، زهرا<sup>(۲)</sup>\* - اسلامی کلانتری، محمد<sup>(۲)</sup>

<sup>(۱)</sup> دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، دانشکده فیزیک، گروه هسته‌ای کاربردی

<sup>(۲)</sup> دانشگاه یزد، دانشکده فیزیک، گروه هسته‌ای

### چکیده

با توجه به تفاوت بین پوست و بافت سالم، بازنگری در طراحی شکل دهنده طیف برای چشمه‌های مختلف مورد استفاده در BNCT جهت کمترین اثر تخریبی ممکن بر پوست الزامی است. در این مقاله برای چشمه نوترونی مبتنی بر واکنش پروتون با لیتیم، مجموعه شکل دهنده طیف به نحوی بازطراحی شده است که علاوه بر داشتن شار نوترون فوق‌گرمایی مناسب، شار نوترون‌های حرارتی و سریع جهت کاهش آسیب رسیده به پوست به حداقل مقدار ممکن برسد. نتایج محاسبات دوز نشان می‌دهد که با وجود دوبرابر بودن RBE پوست نسبت به بافت سالم و تفاوت غلظت بور در آنها، اختلاف نسبی دوز در پوست نسبت به بیشینه آن در بافت سالم تا ۱۳ درصد کاهش می‌یابد.

کلید واژه: BNCT، واکنش  ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ ، دوز پوست

### مقدمه

جایگاه نه‌چندان محکم شیمی درمانی در درمان موفقیت‌آمیز بیماران دارای تومور مغزی، اهمیت بیشتری به نقش پرتودرمانی در درمان بیماران می‌بخشد. یکی از روش‌های موثر پرتودرمانی در درمان تومورهای مغزی روش درمان بوسیله گیراندازی نوترون در بور یا BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) است. در این روش پس از تزریق بور، بیمار تحت تابش نوترون‌های کم انرژی قرار می‌گیرد که این تابش باعث فعال شدن بور شده و به تولید پرتوهای سنگین باردار پر انرژی آلفا و لیتیم منجر می‌شود. ذره آلفا و هسته لیتیم تولیدی در مسیر حرکت خود و در فواصلی با ابعاد سلولی انرژی زیادی را منتقل کرده و باعث نابودی تومور خواهند شد [۱]. از چشمه‌های نوترونی متفاوتی برای استفاده در این روش می‌توان استفاده کرد که واکنش  ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$  مبتنی بر شتابدهنده پروتون از جمله این چشمه‌هاست. نوترون تولیدی از این واکنش بازده بالا و طیف نسبتاً کم انرژی دارد [۲]. برای پروتون‌های با انرژی ۲/۵ MeV، انرژی میانگین نوترون‌های تولیدی کم بوده و از این رو رساندن انرژی مربوط به این چشمه به ناحیه فوق حرارتی آسان‌تر است. ضریب موثر بیولوژیکی (RBE) پوست تقریباً دو برابر بافت سالم بوده و غلظت بور در آن نیز ۱/۵ برابر بافت سالم است [۳]. بنابراین دوز در پوست دارای مقداری بیشتر از دوز دریافتی در بافت سالم نزدیک به

۱۶ و ۱۷ شهریور ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

پوست است و بسته به شکل طیف طراحی شده ممکن است از دوز مجاز در بافت سالم نیز بیشتر شود. از این رو در تعیین زمان درمان و بیشینه دوز رسیده به بافت‌های سالم، باید از دوز در پوست استفاده شود. در صورتی که این ضریب برای پوست و بافت سالم یکسان در نظر گرفته شود، دوز در بافت سالم به طور یکنواخت افزایش پیدا کرده و پس از رسیدن به یک مقدار بیشینه، کم خواهد شد. این نتیجه در بسیاری از پژوهش‌ها در زمینه BNCT که در آنها پوست معادل بافت سالم در نظر گرفته شده، گزارش شده است [۴-۶].

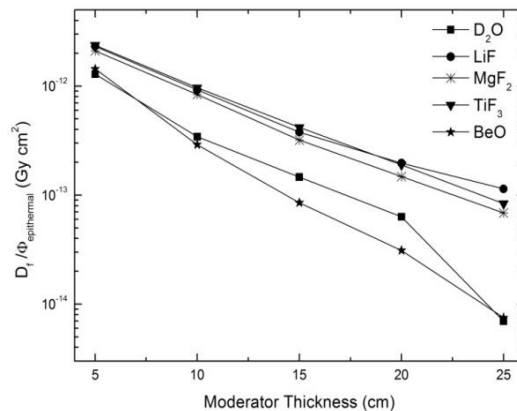
در این مقاله ضریب بیولوژیکی پوست متفاوت در نظر گرفته شده و همچنین طیفی طراحی و بهینه شده که با استفاده از آن بتوان ضمن رساندن دوز حداکثری به تومور، دوز در پوست نیز از حد مجاز  $12/5 \text{ Gy}$  بیشتر نشود [۷]. لزوم چنین طراحی برای عدم تخریب پوست در پژوهشی در سال ۲۰۱۵ گزارش شده است [۸]. با در نظر گرفتن این نکته که وجود نوترون‌های سریع با انرژی بیشتر از  $10 \text{ keV}$  در پرتو ورودی به مغز، باعث برهمکنش‌های نامطلوبی می‌شود که آثار مخرب آن در پوست و قسمت‌های سطحی به مقدار بیشینه خود می‌رسد، در این کار سعی شده است با انتخاب مواد و طراحی مناسب، علاوه بر برقراری معیارهایی که توسط آژانس بین‌المللی انرژی اتمی تعیین شده است، شار نوترون‌های سریع و گرمایی در جهت کاهش آسیب رسیده به پوست تا حد ممکن کاهش داده شود. معیارهای تعیین شده توسط آژانس بین‌المللی انرژی اتمی به پارامترهای در-هوا معروف هستند. طبق این پارامترها شار نوترون‌های فوق‌گرمایی باید حداقل دارای مقدار  $(n/cm^2s) \times 10^8 \times 5$  باشد [۷]. نرخ دوز ناشی از نوترون‌های سریع قبل از ورود به مغز نیز نسبت به شار نوترون فوق‌گرمایی باید کمتر از  $2 \times 10^{-13} \text{ Gy/cm}^2$  باشد و حد تعیین شده برای نرخ دوز ناشی از پرتوهای گاما نیز  $2 \times 10^{-13} \text{ Gy/cm}^2$  نسبت به شار نوترون فوق‌گرمایی است. همچنین لازم است شار نوترون‌های فوق-گرمایی ۲۰ برابر شار نوترون‌های گرمایی باشد. علاوه بر پارامترهای در-هوا که معیارهای ارزیابی طیف قبل از ورود به فانتوم محسوب می‌شوند، باریکه فرودی باید با معیارهای دیگری که پارامترهای در-فانتوم نامیده می‌شوند نیز سنجیده شوند. این پارامترها نحوه عملکرد طیف در فانتوم را نشان می‌دهند. از جمله مهمترین این پارامترها عبارتند از: عمق مفید AD (Advantage Depth) که به صورت عمقی در فانتوم تعریف می‌شود که در آن دوز کل رسیده به تومور با دوز کل دریافتی توسط بافت سالم برابر می‌شود. آهنگ دوز عمق مفید ADDR (Advantage Depth Dose Rate) بیان‌کننده‌ی آهنگ بیشینه‌ی نسبت دوز رسیده به بافت سالم است. زمان درمان (TT) با توجه به حداکثر دوز مجاز دریافتی به بافت سالم که  $12/5 \text{ Gy}$  است و تقسیم این عدد بر مقدار ADDR تعیین می‌شود و نسبت مفید AR (Advantage Ratio) بیانگر نسبت مجموع مقدار دوز رسیده به تومور به مجموع مقدار دوز رسیده به بافت سالم است که تا عمق AD محاسبه می‌شود [۳]. در انتهای مقاله نیز برای بررسی چگونگی توزیع دوز در عمق مغز، با استفاده

۱۶ و ۱۷ شهریور ماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

از مدل SNYDER، محاسبات دوزیمتری انجام گرفته و با محاسبه پارامترهای در-فانتوم کارآمدی درمانی طیف طراحی شده نشان داده شده است.

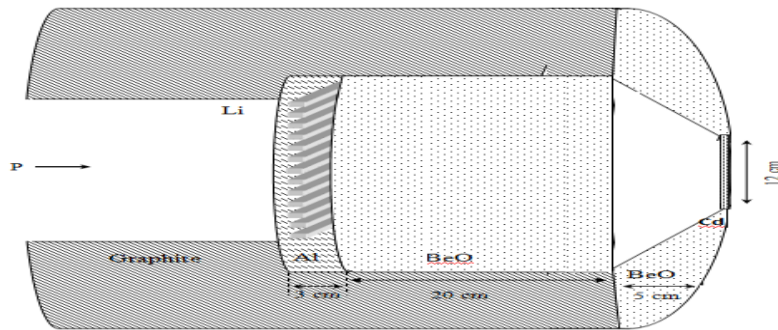
## روش کار و نتایج

برای رسیدن به بهترین پرتو نوترونی جهت کمترین آسیب به پوست، بازطراحی برای مجموعه شکل دهنده چشمه نوترونی مبتنی بر شتابدهنده پروتونی که در مرجع [۹] ارائه شده است، انجام گرفت. به کارگیری چشمه پروتونی با انرژی ۲/۵ MeV و جریان ۲۰ mA سبب وارد شدن ۵۰ کیلووات حرارت به سطح هدف لیتیم می‌شود. مناسب‌ترین روش جهت کاهش شار حرارتی وارد شده به هدف لیتیم، استفاده از سیستم خنک‌کننده است. طراحی اولیه و اطلاعات مربوط به نحوه بهینه سازی سیستم خنک‌کننده و چگونگی محاسبات دما در مرجع [۹] توضیح داده شده است. مشخصات هدف لیتیم و خنک‌کننده مشابه مرجع [۹] است. پس از طراحی سیستم خنک‌کننده، چندین ماده به عنوان کاندید مورد بررسی قرار گرفت. شکل (۱) نسبت دوز نوترونیهای سریع به شار نوترونیهای فوق حرارتی را برای چند کاندیدکننده با ضخامت‌های مختلف نشان می‌دهد.



شکل ۱: نسبت دوز نوترونیهای سریع به شار فوق گرمایی برای ضخامت‌های مختلف چند کاندیدکننده بر خلاف انتخاب مرجع [۹]، در اینجا انتخاب بر اساس کمترین دوز نوترون سریع صورت گرفته است. BeO به ضخامت ۲۰ cm به دلیل بیشترین تأثیر کاهش بر شار نوترونیهای سریع به عنوان کاندیدکننده انتخاب گردید.

۱۶ و ۱۷ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد



شکل ۲: شماتیکی از مجموعه‌ی شکل دهنده‌ی طیف طراحی شده

همچنین نتایج شبیه‌سازی نشان داد که جابه‌جا شدن کادمیوم به عنوان فیلتر نوترون گرمایی به انتهای موازی ساز مخروطی شکل، باعث کاهش چشمگیر شار نوترون‌های گرمایی نسبت به کار قبلی و افزایش نسبت شار فوق حرارتی به حرارتی تا ۳/۵ برابر خواهد شد. مشخصات طیف نوتونی تولیدی در انتهای BSA در جدول ۱ ارائه شده و نتایج با چند مورد از چشمه‌های نوترونی که اخیراً نتایج آن گزارش شده، مقایسه شده است.

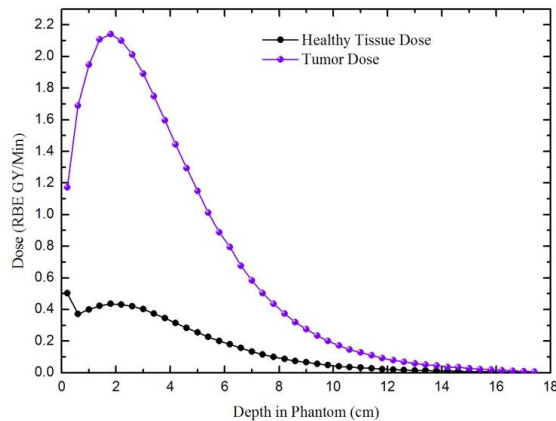
جدول ۱: مشخصات پرتودر انتهای BSA و مقایسه نتایج به دست آمده با چند مورد از کارهای انجام شده

$\%_{\text{Total}} \Phi_{\text{fast}} / \Phi$	$\frac{\text{epi} \Phi D_{\gamma}}{10^{-13} (\text{Gycm}^2)}$	$\frac{\text{epi} \Phi D_{\text{f}}}{10^{-13} (\text{Gycm}^2)}$	$\frac{\text{epi} \Phi}{\text{thermal} \Phi}$	$\frac{\text{epi} \Phi}{10^9 (\text{n/cm}^2 \text{ s})}$	
۷	۴	۰/۱۷	۷۰	۱/۰۸	BSA باز طراحی شده
۱۱/۶	۲/۲۳	۰/۳۹	۲۰/۵	۲/۴۹	طراحی اولیه در مرجع [۹]
-	۴/۹	۴/۳۷	۱۲۵	۰/۹۵	انرژی پروتون ۲/۳ MeV و جریان ۳۰ mA [۱۰]
۲۰/۲	۰/۰۹	۱/۸۵	۲۰/۸	۱/۰۱	پروتون ۲/۵ MeV [۵]

اگرچه در راستای برآوردن کردن اهداف این مقاله یعنی کاهش نوترون‌های سریع با انتخاب کندکننده مناسب و کاهش شار نوترون‌های گرمایی با ایده‌ی جابه‌جا کردن فیلتر نوترون گرمایی، مقدار شار نوترون‌های فوق گرمایی نیز کاهش یافته است ولی همچنان در سطح بالایی قرار داشته و حدود تعیین شده توسط آژانس را برآورده می‌کند. با کاهش شار نوترون‌های مضر پوست، نسبت شار نوترون‌های فوق گرمایی به شار کل تا ۹۲ درصد افزایش یافته است. در مرحله بعد پس از شبیه‌سازی فانتوم سر توسط کد MCNP که از سه لایه پوست، جمجمه و مغز تشکیل شده است، به بررسی نمودارهای دوز و مؤلفه‌های درمانی درون فانتوم می‌پردازیم. نمودارهای مربوط به دوز رسیده به فانتوم و همچنین

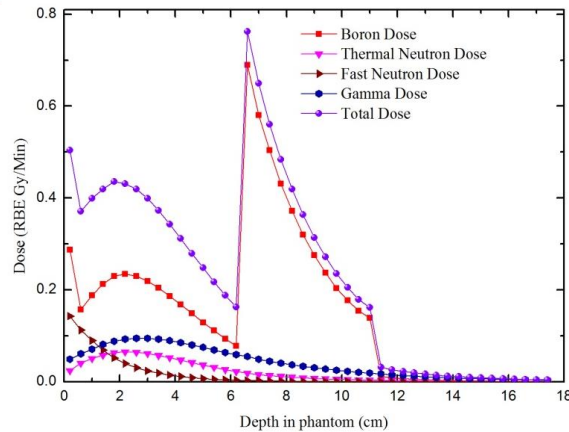
۱۶ و ۵ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

نمودار مربوط به دوز رسیده به بافت سالم و تومور در شکل‌های ۳ و ۴ نشان داده شده است. توجه به نمودار شکل ۴ و مقایسه ای با کار انجام شده قبلی در مرجع [۹] نشان می‌دهد که بازطراحی انجام شده باعث کاهش میزان دوز در پوست نسبت به طراحی قبلی خواهد شد. از آنجا که شار نوترونهای سریع و به واسطه آن دوز آنها در باز طراحی انجام شده کاهش یافته است، باوجود تفاوت قائل شدن میان پوست و بافت سالم، اختلاف نسبی بین بیشینه دوز در بافت سالم و دوز در تومور در حد ۱۳ درصد است. این در حالی است که اختلاف نسبی بین دوز در پوست و بیشینه دوز در تومور بیش از ۵۰ درصد است. از آنجا که بیشینه دوز در خارج از تومور در پوست رخ می‌دهد، زمان درمان را دوز رسیده به پوست تعیین می‌کند. مطابق با نتیجه شکل ۳، پارامترهای درون فانتوم برای پرتو طراحی شده در جدول ۲ ذکر شده است. افزایش زمان درمان نسبت به نتیجه مرجع [۹] به واسطه کاهش شار نوترونهای فوق حرارتی در بازطراحی صورت گرفته است. همچنین در جدول ۳ مقایسه ای میان مقدار پارامترهای دوز رسیده به پوست با متفاوت گرفتن ضریب پوست و بافت سالم در دو کار صورت گرفته است.



شکل ۳: دوز رسیده به تومور و بافت سالم بر حسب عمق نفوذ در فانتوم

۱۶ و ۱۷ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد



شکل ۴: مؤلفه‌های مختلف دوز رسیده به فانتوم بر حسب عمق نفوذ در فانتوم در طول زمان درمان

جدول ۲: پارامترهای در- فانتوم محاسبه شده برای طیف نوترون به دست آمده

AD (cm)	AR	TT (min)	ADDR (Gy/min)	پارامترهای در- فانتوم
۷/۴	۴/۴۸	۲۴/۸	۰/۵۱	سیستم طراحی شده

آهنگ بیشینه‌ی دوز رسیده به پوست در این کار  $0.51 \text{ Gy/min}$  است که نسبت به طراحی قبلی که دارای مقدار  $1.41 \text{ Gy/min}$  بوده است کاهش چشمگیری داشته است.

جدول ۳: مقایسه پارامترهای دوز رسیده به پوست در دو سیستم

Total Dose(Gy/min)	Boron Dose(Gy/min)	Gamma Dose(Gy/min)	Fast Dose(Gy/min)	Thermal Dose(Gy/min)	
۰/۵	۰/۲۹	۰/۰۵	۰/۱۴	۰/۰۲	باز طراحی شده
۱/۴۱	۰/۶۹	۰/۱۹	۰/۵۴	۰/۰۶	طرح اولیه

نتایج نشان داده شده کاهش دوز مربوط به تمام پارامترها در نقطه‌ی اول که پوست است را به وضوح نشان می‌دهد.

## نتیجه گیری

با توجه به دو برابر بودن ضریب موثر بیولوژیکی پوست نسبت به بافت سالم و غلظت بیشتر بور در آن، طراحی چشمه نوترونی جهت کاهش دوز رسیده به پوست در روش BNCT الزامی است. در این مقاله مجموعه شکل دهنده طیفی برای چشمه نوترونی مبتنی بر شتابدهنده پروتونی که اخیراً طراحی شده، به قسمی بازطراحی شد که کمترین مقدار شار نوترونی‌های حرارتی و سریع در پرتو نهایی وجود داشته باشد. مطابق نتایج بازطراحی صورت گرفته نسبت به مرجع [۹]،

۱۶ و ۱۷ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

۲۰ سانتیمتر BeO به عنوان بهترین کاهش دهنده شار نوترونهای سریع انتخاب گردید و یک میلی متر کادمیوم به عنوان فیلتر نوترونهای گرمایی در انتهای موازی ساز مخروطی شکل استفاده شد. نتایج نشان داد که علاوه بر داشتن شار نوترونهای فوق گرمایی مجاز تا مرتبه  $1.08 \times 10^9 \text{ n/cm}^2\text{s}$ ، نسبت شار نوترونهای سریع و گرمایی به شار کل در انتهای BSA تقریباً به ترتیب به ۷ و ۱ درصد کاهش می‌یابد که در نتیجه آن آسیب کمتری به پوست وارد خواهد شد) نسبت شار فوق گرمایی به گرمایی و سریع به ترتیب تا حد ۷۰ و ۱۳ برابر افزایش پیدا کرده است. این نسبت‌ها در کار قبلی به ترتیب ۲۰/۵ و ۷/۳ بوده است). محاسبات دوزیمتری در یک فانتوم سر شبیه‌سازی شده نشان داد که مدت زمان درمان برای پروتو طراحی شده در حدود ۲۵ دقیقه بوده و اختلاف نسبی بین بیشینه دوز رسیده به تومور نسبت به دوز بیشینه در بافت سالم (که در پوست رخ می‌دهد) بیش از ۵۰ درصد خواهد بود.

## مراجع

- B. N. Lee, J. A. Park, Y. S. Lee, H. S. Song, H. W. Kim, T. Zhou, et al, Design of Neutron Targets with the 4 [1] S. Herrera, . M]2[ **59**, 2032-2034, 2011. MeV Cyclotron for BNCT, Korean Physical Society, G. A. Moreno, A. J. Kreiner, New method to evaluate the  ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$  reaction near threshold, Nucl. Meth. Phys B, **349**, 64-71, 2015.
- IAEA-TECDOC-1223, Current Status of Neutron Capture Therapy, International Atomic Energy Agency, 2001]3[ F. Rahmani, M. Shahriari, Beam shaping assembly optimization of Linac based BNCT and in-phantom depth [4 dose distribution analysis of brain tumors for verification of a beam model, Ann. Nucl. Energy, **38**, 404-409, 2011.
- O.E, Kononov. V.N, Bokhovko. M. V, Korobeynikov. V. V, Soloviev. A. N, Sysoev. A.S, et al, Optimization of [5] an accelerator-based epithermal neutron source for neutron capture therapy, Appl. Radiat. Isot, **61**, 1009–1013, 2004.
- K.O. Kim, J.K. Kim, S.Y. Kim, Optimized therapeutic neutron beam for accelerator-based BNCT by analyzing [6] the neutron angular distribution from  ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$  reaction, Appl. Radiat. Isot, **67**, 1173, 2009.
- [7] [Wolfgang A.G. Sauerwein](#), [Andrea Wittig](#), [Raymond Moss](#), [Yoshinobu Nakagawa](#), “Neutron Capture Therapy: Principles and Applications” Kindle Edition, Springer; 2012 edition.
- of Capture Therapy Neutron Boron neutron flux for fast optimum the on F. S. Rasouli, S. F. Masoudi, A study][8 2015. tumors, Appl Radiat Isot, **96**, 45-51. deep-seated
- Z. Ahmadi Ganjeh, S. F. Masoudi. Neutron beam optimization based on  ${}^7\text{Li}(p;n){}^7\text{Be}$  reaction for treatment of [9] deep-seated brain tumors by BNCT. Chinese Phisycs C, **38**, 108203(1-6), 2014.
- M. S. Herrera, S. J. Gonzalez, D. M. Minsky, A. J. Kreiner, Evaluation of performance of an accelerator-based [10] BNCT facility for the treatment of different tumor Targets, Phys. Med, **29**, 436-449, 2013.