ارزیابی اثر غلظت نانوذرات بیسموت و طلا در افزایش دز جذبی در پروتون تراپی تومور مغزی با استفاده از شبیه‌سازی به روش مونت‌کارلو

INC29-1213

مهدیس ژاله‌جو، اصغر حدادی، داریوش سرداری

گروه مهندسی پرتو پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده:

در حال حاضر پروتون تراپی در حضور نانوذرات مختلف به دلیل افزایش دز تومور موردتوجه قرار گرفته است. در این روش ابتدا نانوذرات با عدد اتمی بالا مانند طلا و بیسموت در سلول‌های تومور متمرکز می‌گردد. سپس ناحیه تومور تحت تابش پرتو پروتونی قرار می‌گیرد. برهمکنش پروتون با نانوذرات انباشته‌شده در ناحیه تومور سبب افزایش دز نسبت به پروتون تراپی معمولی می‌شود. در این تحقیق به کمک کد مونت‌کارلو MCNPX2.6 فانتوم سر اسنایدر شبیه‌سازی شده و سپس به تعیین موقعیت پیک براگ در انرژی ۱۲۳ تا ۱۳۲ مگا الکترون‌ولت پرداخت شد. درنهایت دز بافت سالم مغز و دز تومور برای پروتون تراپی با نانوذرات طلا و Bi_2O_3 به‌طور جداگانه در غلظت‌های مختلف ۱۰، ۴۰، ۷۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر گرم تومور در قطر ۳۰ نانومتر برای هر دو نانوذره محاسبه گردید. بیشترین میزان افزایش دز در تومور و کمترین میزان افزایش دز در بافت سالم مغز برای پروتون تراپی با نانوذرات مربوط به Bi_2O_3 و سپس طلا در غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر گرم تومور می‌باشد. پروتون تراپی با نانوذرات طلا و Bi_2O_3 به ترتیب باعث ۰٫۸۸ و ۱٫۱۵ درصد افزایش دز در تومور شده‌اند.

کلیدواژه‌ها: پروتون تراپی، نانوذرات، تومور مغز، شبیه‌سازی مونت‌کارلو، کد MCNPX .

Evaluation of the effect of the concentration of bismuth and gold nanoparticles in dose enhancement in proton therapy of the brain tumor using Monte Carlo simulation

M. Zhalehjoo, A. Hadadi*, D. Sardari

Abstract:

Recently, proton therapy in the presence of various nanoparticles has been noticed due to increasing the received dose to the tumor. In this method, nanoparticles with high atomic numbers such as gold and bismuth, nanoparticles are first concentrated in the tumor region. The tumor region is then irradiated with a proton beam. Interactions of protons with nanoparticles accumulated in the tumor can increase the dose compared to conventional proton therapy. The aim of this work is dose assessment for brain cancer proton therapy in presence of different nanoparticles including Au and Bi_2O_3. All simulations were done by using MCNPX2.6 code. The brain was simulated by using a Snyder head phantom and the energy of the protons that their Bragg-Peak were located in the tumor region were obtained. Dose enhancement in the tumor was assessed in present of different nanoparticles Au and Bi_2O_3 separately at different concentrations of 10, 40, 70, and 100 mg/g tumor and a diameter of 30 nm. The highest dose enhancement in tumors and lowest healthy brain tissue was related to proton therapy by using Bi_2O_3 and Au nanoparticles causing 1.15% and 0.88% dose enhancement in the tumor, respectively.

Keywords: Proton therapy, Nanoparticles, Brain tumor, Monte Carlo simulation, MCNPX code.

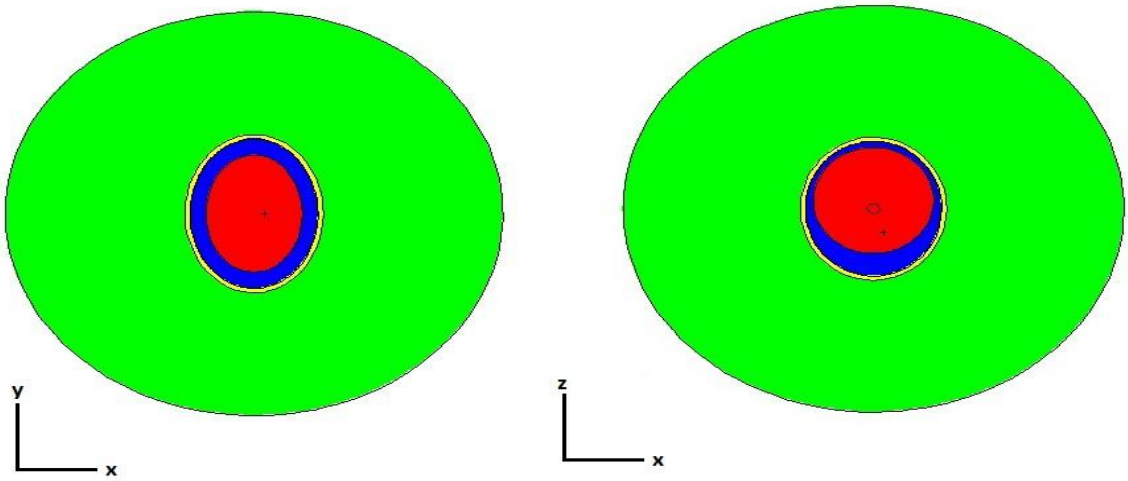
۱. مقدمه

هدف این مقاله بررسی میزان تغییرات دز تومور و بافت سالم مغز در حین پروتون تراپی معمولی و پروتون تراپی با نانوذرات مختلف ازجمله طلا و Bi_2O_3 به‌طور جداگانه در غلظت‌ها متفاوت می‌باشد. که تمامی محاسبات به کمک کد مونت‌کارلو MCNPX 2.6 انجام شد. ابتدا دز پروتون تراپی معمولی در تومور و بافت سالم مغز محاسبه گردید. سپس با واردکردن نانوذرات مختلف به مسئله با قطر ۳۰ نانومتر و همچنین غلظت‌های مختلف ۱۰، ۴۰، ۷۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر گرم تومور تغییرات دز برای هر دو نانوذره بررسی گردید. همچنین در بافت سالم مغز هیچ‌گونه نانوذره در نظر گرفته نشد. نقطه تمایز این مقاله استفاده از نانوذره بیسموت در پروتون تراپی با غلظت‌های متفاوت می‌باشد.

۲. روش کار

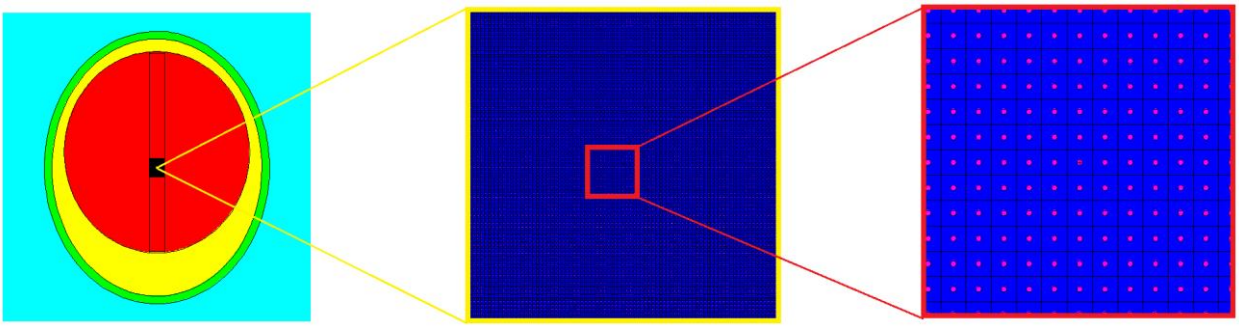
در این مقاله از فانتوم سر اسنایدر برای شبیه‌سازی سر انسان استفاده شد. که ضخامت پوست سر در فانتوم ۵ میلی‌متر تعریف‌شده (در راستای محور z) و ضخامت استخوان جمجمه ۸ میلی‌متر می‌باشد. همچنین تومور به شکل کره‌ای با شعاع ۰٫۶۲ سانتی‌متر که در عمق ۸٫۱۸ سانتی‌متری (عمق تومور یعنی فاصله از سطح مغز تا مرکز تومور) قرار دارد، تعریف‌شده است.

در شکل ۱ می‌توان فانتوم سر تعریف‌شده در صفحه YZ را مشاهده کرد.



شکل ۱. فانتوم سر اسنایدر (از بیرون به داخل به ترتیب پوست، استخوان جمجمه، مغز و تومور) در دو نمای xy و xz.

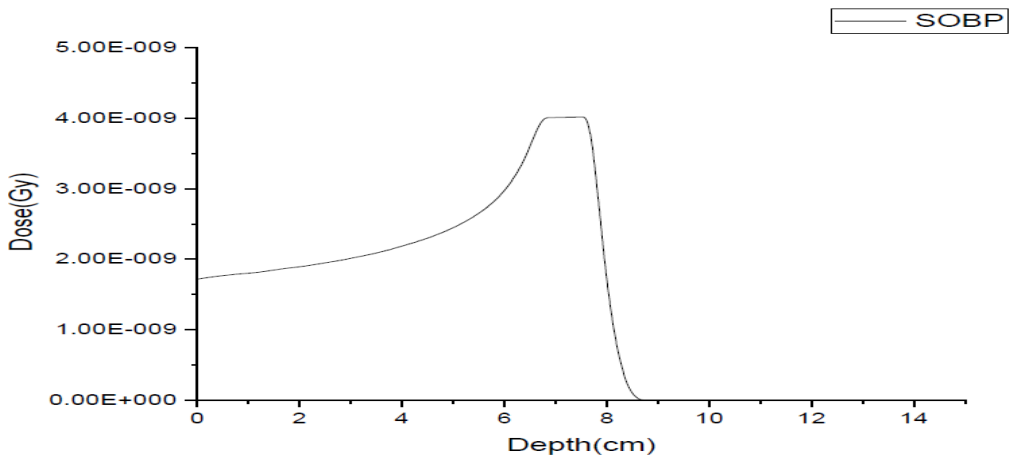
برای تعریف نانوذرات در هندسه (تومور) از دستور LAT و FILL استفاده شد. به‌طوری‌که داخل کره تومور با کره‌هایی به ابعاد ۳۰ نانومتر پر شد . با افزایش تعداد کره‌ها، غلظت نانوذرات در تومور بیشتر می‌شود. به‌منظور افزایش غلظت، مقدار نانوذره بیشتری در تومور قرار داده می‌شود. تعداد نانو ذرات در یکی از راستاهای X , Y ,Z و فاصله مرکز هر مکعب با مکعب کناری به‌منظور افزایش غلظت در بافت تومور قابل‌محاسبه می‌باشد (شکل ۲).



شکل۲. نحوه پر شدن تومور با نانوذرات.

همچنین کارت‌های مواد عناصر تشکیل‌دهنده مواد مختلف برای تومور، مغز، جمجمه و پوست را مطابق با ICRU46 تعریف شد.

در این مقاله، چشمه پروتونی دیسکی شکل به شعاع ۰٫۶۲ سانتی‌متر در مختصات (۱۵، ۰، ۰) و به‌طور یکنواخت تعریف شد. و برای تعیین محدوده قرارگیری پیک براگ در ناحیه تومور و پوشش کامل آن انرژی‌های مختلف پروتونی از ۱۰۰ تا ۱۳۰ مگا الکترون‌ولت به‌صورت تک انرژی با گام‌های ۵ مگاالکترون‌ولت در هندسه ثابت تومور و مغز بدون نانوذرات شبیه‌سازی شدند. سپس گام‌های ۱ مگاالکترون‌ولت برای پوشش دقیق تومور در نظر گرفته شدند. پیک‌های براگ انرژی به‌دست‌آمده انرژی‌های ۱۲۳ تا ۱۳۲ مگا الکترون‌ولت دقیقاً در ناحیه تومور قرار گرفتند. درنهایت برای محاسبه پهن‌شدگی پیگ براگ یا همان SOBP ابتدا ضرایب هر انرژی به دست آمد. به این صورت که ضرایب انرژی‌ها به‌صورت یک ماتریس مجهول فرض شد. حاصل‌ضرب این ماتریس مجهول در ماتریس انرژی‌ها برابر ماتریس دز انرژی E_0 در محل پیک براگ می‌باشد.



شکل ۳. نمودار SOBP در انرژی‌های۱۲۳ تا ۱۳۲ مگا الکترون.

برای به دست آوردن مقدار دز در هر قسمت از تالی F8* (تالی دز) استفاده شده است که با استفاده از این تالی می‌توان مقدار انرژی جذب‌شده را از یک ذره در یک سلول را برحسب MeV به دست آورد. سپس با تقسیم انرژی جذب‌شده به جرم سلول برحسب کیلوگرم (MeV/kg) به دست می‌آید که برای تبدیل آن به واحد گری (J/kg) در 1.602×10^{-13} ضرب می‌شود تا مقدار دز جذبی در سلول به دست آید. در ترابرد فوتون‌ها و پروتون‌ها برای محاسبه دز بهتر است از تالی F8* استفاده شود. در این مقاله ذرات الکترون ،پروتون و فوتون ترابرد شده است. تعداد پروتون

ترابرد شده در کد نیز 10^{6} در نظر گرفته‌شده که خطای آماری برای شبیه‌سازی در نانوذره طلا ۰/۲۷% و برای نانوذره بیسموت ۰/۲۶% می‌باشد.

همچنین برای اینکه خروجی را برحسب گری (Gy-RBE) داشته باشیم باید از رابطه زیر استفاده کنیم:

$$Dose\ (Gy-RBE) = Dose\ (MeV/g)\ \times 1.602\ \times 10^{-10} \times 1.1 \qquad (۱)$$

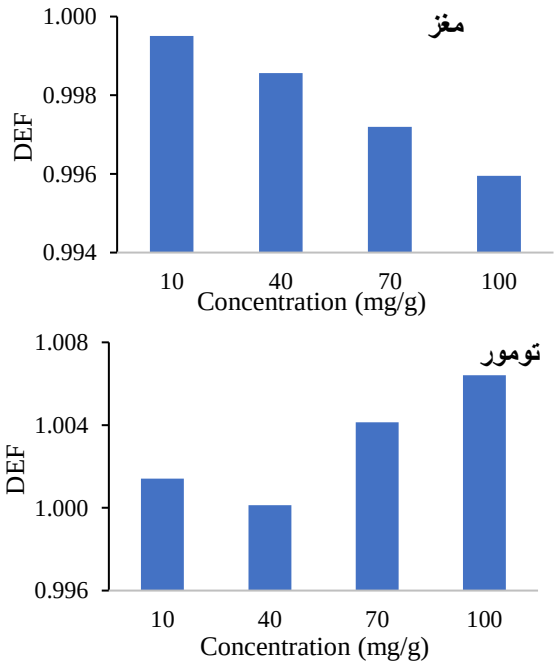
درنهایت برای محاسبه فاکتور بهبود دز (DEF)، مقدار دز تومور و بافت سالم مغز در حالتی که نانوذرات لحاظ شده‌اند تقسیم بر مقدار دز بدون حضور نانوذرات به دست آمد.

۳. نتایج

در این مقاله مقدار دز تنها در داخل بافت تومور و خارج از نانوذرات حساب شده است. به این دلیل که اگر دز صرفاً در داخل نانوذرات محاسبه می‌گردید به‌طور غیرواقعی افزایش می‌یافت. در ادامه به بررسی نتایج به‌دست‌آمده از این شبیه‌سازی و مقایسه با مقالات مشابه خواهیم پرداخت .

۱. : فاکتور افزایش دز پروتون تراپی با نانوذرات طلا نسبت به پروتون تراپی معمولی

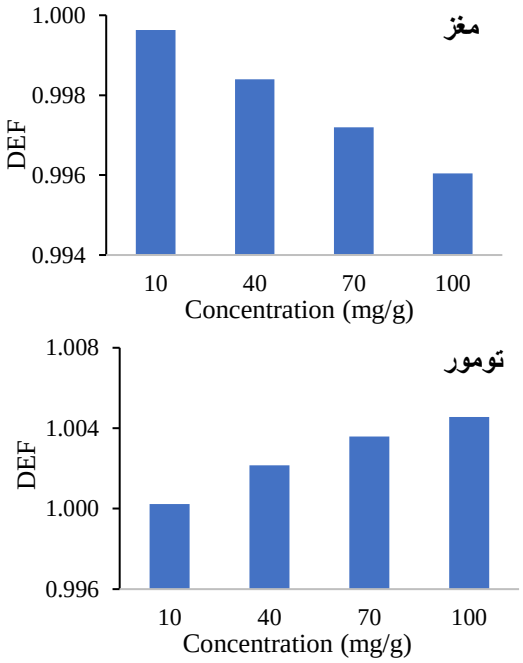
شکل ۴ الف و ب، فاکتور افزایش دز پروتون تراپی با نانوذرات طلا نسبت به پروتون تراپی معمولی در تومور و بافت سالم مغز را نشان می‌دهند. کاملاً مشهود است که غلظت در تغییرات دز تومور و بافت سالم مغز تأثیر دارد.



شکل۴. نمودار فاکتور افزایش دز پروتون تراپی در حضور نانوذره طلا در غلظت‌های متفاوت برای (الف) بافت سالم مغز و (ب) بافت تومور.

۲. : فاکتور افزایش دز پروتون تراپی با نانوذرات Bi_2O_3 نسبت به پروتون تراپی معمولی

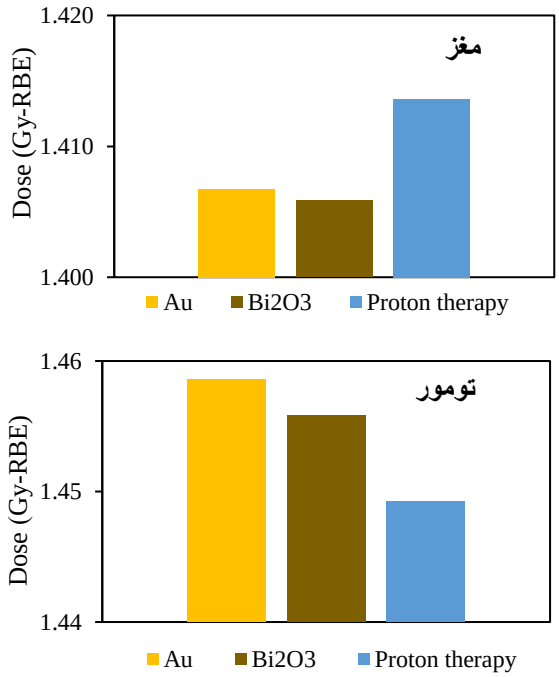
در تمامی نمودارهای افزایش دز، مطلوب‌ترین حالت، بیشترین مقدار برای تومور و کمترین مقدار برای بافت سالم مغز می‌باشد. لذا در شکل ۵ الف و ب مطلوب‌ترین حالت غلظت ۱۰۰/۵ میلی‌گرم بر گرم تومور می‌باشد.



شکل ۵: نمودار فاکتور افزایش دز پروتون تراپی در حضور نانوذره بیسموت در غلظت‌های متفاوت برای (الف) بافت سالم مغز و (ب) بافت تومور

۳: مقایسه دز دریافتی تومور و بافت سالم مغز در حضور و بدون حضور نانوذرات

درنهایت مقایسه مقدار دز پروتون تراپی در هنگام حضور و عدم حضور نانوذرات در غلظت (mg/g)۱۰۰ (بافت سالم و تومور). همان‌طور که در نمودار ۶ پیداست هنگام وجود نانوذرات دز بافت تومور افزایش یافته و دز بافت سالم مغز کاهش پیدا میابد.



شکل ۶. نمودار فاکتور افزایش دز بافت سالم مغز و بافت تومور برای پروتون تراپی در حضور نانوذرات Bi2O3 و طلا با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر گرم تومور.

هنگام مقایسه نتایج با کارهای مشابه خواهیم دید، در کار انجام شده توسط مالمیر و همکارانش، شاهد فاکتور بهبود دز در انرژی‌های مختلف پروتونی ازجمله ۴۰، ۵۰، ۶۰، ۷۰، ۸۰، ۹۰، ۱۰۰، ۱۱۰، ۱۲۰، ۱۳۰، ۱۳۵، ۱۴۰، ۱۴۵ و ۱۵۰ مگاالکترون‌ولت در قسمت‌های مختلف سر انسان برای تومور فعال شده با ۷۵ میلی‌گرم طلا/ میلی‌لیتر هستیم. مقدار بهبود دز در ناحیه مغز بیش از ۱/۱ می‌باشد. بنابراین حضور نانوذرات در ناحیه درمان باعث افزایش دز می‌شود. همچنین بیشترین مقدار دز جذبی در انرژی ۱۰۰ مگاالکترون‌ولت در غلظت ۷۵ میلی‌گرم طلا/ میلی‌لیتر می‌باشد. با افزایش غلظت نانوذرات در ناحیه درمان مقدار دز جذبی نیز افزایش می‌یابد[۱].

در مقاله‌ای دیگر احمد و همکارانش که در آن به تأثیر مواد با z بالا در حضور پروتون پرداخته‌شده است. از سه نانوذره طلا،نقره و پلاتین با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱ و ۶/۵ mg/ml و انرژی پروتون ۲۲۶ و ۶۰ MeV استفاده کرده است. نتیجه شبیه‌سازی نشانگر بیشترین مقدار افزایش DEF برای نانوذره پلاتین در بالاترین چگالی (۶/۵ mg/ml) بوده است. که بیانگر این موضوع می‌باشد که هرچه عدد اتمی مواد بالاتر و چگالی بیشتر باشد شاهد افزایش دز بیشتری خواهیم بود [۲]. همان‌طور که در جدول ۱ مشخص است، وجود نانوذرات در انواع غلظت‌ها باعث افزایش DEF شده است.

جدول ۱. مقایسه DEF سه مقاله برای انواع نانوذرات و غلظت‌های مختلف.

نام محقق	نانوذره	غلظت	DEF
ژاله‌جو	Au	100 (mg/g)	1.006
ژاله‌جو	Bi_2O_3	100 (mg/g)	1.005
مالمیر	Au	75 (mg/mL)	1.1
احمد	Au	6.5 (mg/mL)	1.056
احمد	Pt	6.5 (mg/mL)	1.06

در مقاله جانگمین چو و همکارانش که به بررسی عوامل مؤثر در افزایش دز پروتون تراپی در وجود نانوذرات طلا پرداخته‌شده است. در این مقاله از ویال های استوانه‌ای حاوی طلا که در محلول نمک پراکنده شده بود استفاده کردند.که همانند کار ما DEF در مقیاس ماکرو بررسی شده است،با توجه به نتایج به‌دست‌آمده مشخص می‌شود که مقدار DEF در حضور نانوذرات تغییر قابل‌توجهی نداشته (در بازه بین ۰/۹۸ تا ۱/۰۲ تغییر کرده است) [۳].

۴- نتیجه‌گیری

به‌طورکلی می‌توان گفت در غلظت بالا نانوذرات، فاکتور افزایش دز (DEF) افزایش می‌یابد، اما به‌طور میانگین این مقدار چندان زیاد نمی‌باشد. در واقع در حضور نانوذرات دز میانگین تومور افزایش چندانی ندارد. حضور نانوذرات در تومور در صورتی موفقیت‌آمیزتر خواهد بود اگر تجمع نانوذرات در تومور قابل‌ملاحظه‌تر باشد. ماکسیمم افزایش دز در حضور نانوذره Bi_2O_3 با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر گرم تومور می‌باشد.

در مقالات مختلف برای بررسی DEF در سه مقیاس متفاوت (نانو-میکرو و ماکرو) استفاده شده است. مقالاتی که شبیه‌سازی آن‌ها در مقیاس میکرو و ماکرو بوده و مشابه کار ما، متوجه شدیم در این مقالات نیز همانند شبیه‌سازی ما افزایش دز قابل‌توجهی در حضور نانوذرات نخواهیم داشت. اما در مقیاس نانو که محققان در این مقیاس فرض را بر این می‌گیرند که دز کاملاً از داخل نانوذرات عبور می‌کند و تمامی پروتون‌ها با نانوذرات برخورد خواهند داشت، افزایش DEF قابل‌توجهی داریم. که این روش در واقعیت امکان‌پذیر نیست و در واقع دز در کل حجم تومور برای ما مهم است نه‌تنها در فاصله کوتاهی (<nm۱۰۰) نزدیک به نانوذرات. یا این که برای افزایش دز فواصل بین نانوذرات را با بالا بردن چگالی کم کنیم که افزایش چگالی بیش‌ازاندازه عملاً غیرقابل اجرا در آزمایش‌های تجربی می‌باشد[۴]. برای محاسبه دز به‌طور واقع‌گرایانه‌تر (دز واقعی) باید حداقل فاصله دو نانوذره در نظر گرفته شود و دز در همان فاصله محاسبه گردد، زیرا دز در نزدیکی نانوذره به‌طور غیرواقعی زیاد است.

اگرچه با توجه به شبیه‌سازی‌های انجام شده و محاسبه DEF در مقیاس میکرو و ماکرو، افزایش قابل‌توجهی نداشتیم، بااین‌حال افزایش دز در برخی تحقیقات که آزمایش‌های تجربی بر روی حیوانات انجام شده است می‌تواند ناشی از عوامل دیگری ازجمله رادیکال‌های آزاد و شیمی مواد هنگام حضور نانو ذرات و برخورد باریکه پروتونی مربوط باشد.

نهایتاً می‌توان نتیجه گرفت استفاده از نانوذرات به‌طور خیلی محسوس باعث افزایش دز هنگام پروتون تراپی نخواهد شد.

منابع:

[1] Somaye Malmir, Ali Asghar Molavi, Enhancement evaluation of energy deposition and secondary particle production in gold nanoparticles aided proton therpy, Int J Cancer Manag, 2017.

[2] Ahmad R, Royle G, Lourenço A, Schwarz M, Fracchiolla F, Ricketts K. Investigation into the effects of high-Z nano materials in proton therapy. Phys Med Biol. 2016

[3] Jongmin Cho, Carlos Gonzalez-Lepera, Nivedh Manohar, Matthew Kerr, Sunil Krishnan,Sang Hyun Cho. Quantitative investigation of physical factors contributing to gold nanoparticle mediated proton dose enhancement. Phys. Med. Bio.2016

[4] Sandrine Lacombe , Erika Porcel,Emanuele Scifoni. Particle therapy and nanomedicine: state of art and research perspectives. Lacombe *et al. Cancer Nano.2017*