



شبیه‌سازی مونت کارلو دز جذبی بافت‌های نشاندار شده با نانو ذرات در پرتو درمانی ریز باریکه‌ای با پرتوهای ایکس

محمد رضا قاسمی*^۱، مجتبی شمسایی زفرقندی^۱، غلامرضا رئیس‌علی^۲، محمد قنادی‌مراغه^۲، ارژنگ شاهور^۲، سید محمود محاطی^۲
۱- دانشکده مهندسی هسته‌ای و فیزیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵، تهران-ایران
۲- پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۳۶-۱۴۳۹۵، تهران-ایران

چکیده: یکی از مهم‌ترین شاخصه‌های کیفیت درمان در روش پرتو درمانی ریز باریکه‌ای (MRT)، نسبت دز قله به دره (PVDR) است. این پارامتر، معیاری برای سنجش میزان نابودی سلول‌های سرطانی و حفظ سلول‌های سالم موجود در ناحیه‌ی تومور و اطراف آن می‌باشد. هدف از این تحقیق، مطالعه‌ی تأثیر استفاده از نانو ذرات طلا و گادولینیم به عنوان عامل فعال‌ساز در توزیع دز و پارامتر PVDR می‌باشد که در آن، پرتو دهی بافت مورد نظر با ریز باریکه‌های صفحه‌ای ایکس گسیلیده از سینکروترون مرکز تأسیسات تابش سینکروترون اروپایی (ESRF)، در نظر گرفته شده است. با استفاده از کد کامپیوتری Geant4، مدلی طراحی شد تا دز عمقی در فانتومی از جنس پلی‌متیل‌متاکریلات (پرسپکس) (PMMA) خالص و توزیع دز در روش‌های پرتو درمانی ریز باریکه‌ای چند جهته‌ی درهم بافته (MIMRT) و پرتو درمانی ریز باریکه‌ای دو جهته‌ی درهم بافته (BIMRT) در فانتوم حاوی تومورهای فرضی، شبیه‌سازی شود. مقایسه نتایج شبیه‌سازی دز عمقی در فانتوم خالص با نتایج اندازه‌گیری، بیان‌گر صحت شبیه‌سازی با استفاده از مدل طراحی شده می‌باشد. به منظور بهینه‌سازی روش پرتو درمانی ریز باریکه‌ای، افزایش دز بافت‌های سرطانی و حفاظت از بافت‌های سالم در حضور عوامل فعال‌ساز، مطالعه شده است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که افزایش دز در ناحیه‌ی قله با ذرات طلا و در ناحیه‌ی دره با ذرات گادولینیم، قابل ملاحظه‌تر می‌باشد. این نگرش، به کارگیری عوامل فعال‌ساز در پرتو درمانی ریز باریکه‌ای، ارایه‌ی تدابیر جدید درمان و افزایش بازدهی درمان تومور را میسر می‌سازد.

واژه‌های کلیدی: ریز باریکه‌های پرتو ایکس، توزیع دز، تومور، طلا، کد Geant 4، گادولینیم، نانو ذرات

Monte Carlo Simulation of Dose Absorption of Nano-Particles-Labeled Tissues Used in X-Ray Microbeam Radiation Therapy

M.R. Ghasemi^{1,2}, M. Shamsai Zafarghandi¹, G. Raisali², M. Ghannadi Maragheh², A. Shahvar², M. Mahati²
1- Nuclear Engineering and Physics Department, Amir Kabir University of Technology, P.O.Box: 15875-4413, Tehran - Iran
2- Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 14395-836, Tehran - Iran

Abstract: One of the most important measures of therapeutic quality in Microbeam Radiation Therapy (MRT) is the Peak to Valley Dose Ratio (PVDR). This parameter is a criterion to evaluate ablation of cancerous cells and sparing of normal cells in tumor and in its surrounding region. The aim of this work is to study the influence of using gold and gadolinium nano-particles as contrast agents on dose distribution and PVDR when a phantom is irradiated by a typical micro-planar X-ray beam of European Synchrotron Radiation Facility (ESRF³). Using Geant4 computer code, a model has been designed to simulate depth dose in an intact phantom made of PMMA⁴ and dose distribution in a phantom containing assumed tumors in therapeutic techniques of MIMRT⁵ and BIMRT⁶. Comparison of simulated results in the intact phantom with the measured values of depth dose reveals the validity of our simulation with the designed model. To improve the efficiency of MRT, enhancement of absorbed dose in tumor tissues and sparing of normal tissues due to presence of contrast agents have been studied. The obtained results show that the enhancement is more noticeable for Au at the peak region and for Gd in the valley region. This approach of introducing contrast agents in MRT could hopefully prepare new treatment planning and improves the efficiency of tumor therapy.

Keywords: X-Ray Micro-Beam, Dose Distribution, Tumor, Gold, Geant4 Code, Gadolinium, Nano-Particles

*email: mghasemi@nrcam.org

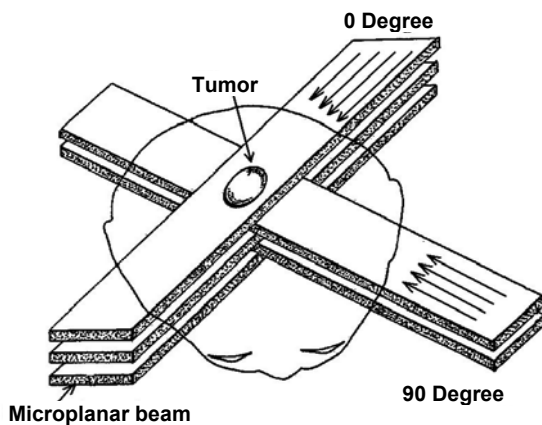
تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۹/۱۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۲/۱۶



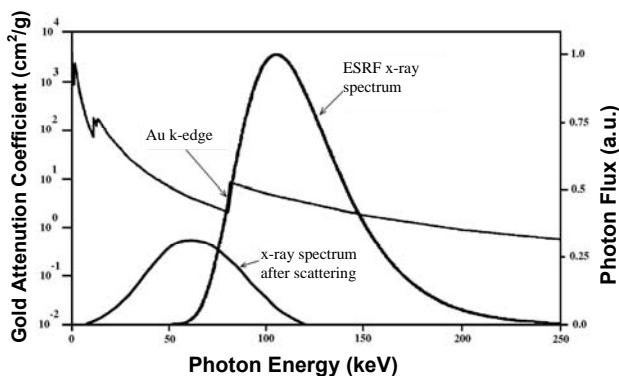
۱- مقدمه

مویرگ‌ها در ناحیه‌ی تومور نسبت به بافت سالم، موجب می‌شود که ترکیباتی شامل نانو ذرات طلا و یا گادولونیم که دارای مولکول‌های بزرگ‌تری نسبت به مواد مغذی موجود در رگ‌ها هستند، بیش‌تر در ناحیه‌ی تومور جذب شوند.

با استفاده از نانو ذرات طلا در ترکیبات مذکور همراه با تابش‌هایی با انرژی متناسب با انرژی لبه‌ی K طلا ($80,725 \text{ keV}$) (شکل ۲)، می‌توان به طور انتخابی میزان دز سلول‌های سرطانی موجود در مسیر باریکه را افزایش داد [۱۶]. همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، قسمتی از طیف پرتوهای ایکس و بخشی از فوتون‌های پراکنده شده در مسیر پرتوها، دارای انرژی مناسب برای انجام برهم‌کنش فوتوالکتریک با ضریب تضعیف بالا هستند. لذا با استفاده از پرتودهی چندجهته می‌توان از نابودی بهینه‌ی سلول‌های سرطانی نشان‌دار شده با ذرات طلا اطمینان حاصل نمود [۱۶، ۱۷ و ۱۸].



شکل ۱- چرخش بیمار و جابه‌جایی سطح صفحات به منظور پرتودهی کامل تومور.



شکل ۲- طیف انرژی فوتون‌های اولیه و پراکنده شده به همراه ضریب تضعیف فوتوالکتریک طلا.

روش‌های متداول درمان تومور نظیر رادیوتراپی معمولی، جراحی و یا شیمی‌درمانی به علت آسیب‌رسانی به سلول‌های سالم مجاور سلول‌های سرطانی و باقی‌گذاشتن هر چند اندک سلول‌های سرطانی، روش‌های قطعی و مطمئنی نمی‌باشند [۱]. حفاظت از سلول‌های سالم موجود در مسیر پرتوها و یا در مجاورت سلول‌های سرطانی، به ویژه در حین درمان تومورهای مغزی، بسیار مهم می‌باشد. تحقیقات انجام شده با پرتو ایکس سینکروترون نشان داده است که به کارگیری ریزباریکه‌ی پرتو ایکس (MRT)^(۱) در معالجه‌ی تومورهای سیستم عصبی مرکزی (CNS)^(۲) کودکان که به علت در حال رشد بودن، حساسیت نسبتاً بیش‌تری به تابش دارند، مزایای منحصر به فردی نسبت به روش‌های مذکور دارد [۱، ۲ و ۳]. تعیین توزیع دز و محاسبه‌ی نسبت دز قله به دره (PVDR)^(۳) در روش MRT، از مهم‌ترین مراحل طرح درمان می‌باشند. در سال‌های اخیر مطالعاتی بر روی پارامترهای مؤثر بر این روش درمانی از قبیل هندسه‌ی پرتوها [۴ و ۵]، طیف انرژی فوتون‌ها [۶] و دز مورد نیاز [۷ و ۸] صورت گرفته است. برای تخمین انرژی به جا مانده در بافت‌های تحت درمان و اندام‌های مجاور، با استفاده از کدهای کامپیوتری EGS4 [۹]، PENELOPE [۱۰] و Geant4 [۱۱] شبه‌سازی‌هایی انجام شده که با نتایج تجربی حاصل از میکرو دزیمتری با استفاده از MOSFET^(۴) و Gaf-Chromic Film، مقایسه شده‌اند [۱۲ تا ۱۵].

به منظور بهینه‌سازی روش MRT، پرتودرمانی ریزباریکه‌ای چندجهته‌ی درهم‌بافته (MIMRT)^(۵) و دوجته‌ی درهم‌بافته (BIMRT)^(۶) با پرتو ایکس مطرح شده‌اند [۱۶]. در این روش‌ها به منظور کاهش دز دریافت شده توسط سلول‌های سالم موجود در مسیر پرتو، اعمال دز به تومور در چند جهت صورت می‌گیرد. در این صورت برای پوشش کامل ناحیه‌ی تومور و پرتودهی سلول‌های سرطانی موجود در فضای بین باریکه‌ها، لازم است که علاوه بر چرخش بیمار و یا مولد پرتو، محل دره‌ها و قله‌ها نیز در هر جهت پرتودهی، به اندازه‌ی مناسب تغییر کند (شکل ۱) [۱۶].

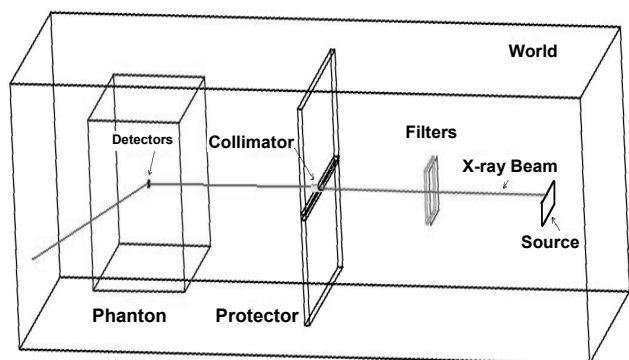
به منظور افزایش گزینندگی دز سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم، می‌توان بافت توموری را با ترکیبات شیمیایی نشان‌دار کرد. فعالیت شدید سلول‌های سرطانی و عریض بودن

۲- روش انجام کار

۲-۱ طراحی مدل

اجزای مدل طراحی شده برای شبیه‌سازی درمان ریز باریکه‌ای با پرتوهای ایکس عبارت‌اند از: چشمه‌ی پرتوهای ایکس، هندسه، برهم‌کنش‌ها و خروجی نتایج میکرودمتری. در کد مونته‌کارلوی Geant4 با استفاده از کلاس G4Vprimary Generator، چشمه‌ی پرتوهای ایکس تعریف می‌شود. پارامترهای اساسی چشمه نظیر شکل، ابعاد، نوع ذره، انرژی، موقعیت اولیه‌ی ذرات، راستای انتشار ذرات و تعداد ذرات اولیه را می‌توان توسط G4ParticleGun تعیین نمود. مشخصات ذکر شده برای چشمه با استفاده از توابع تصادفی و یا به صورت مقادیر ثابت و قطعی قابل تعریف می‌باشند. هندسه شامل محیط (فضایی که همه‌ی اجزا و وقایع را دربرمی‌گیرد)، فیلترها، موازی‌ساز، فانتوم و آشکارسازها است (شکل ۴). در این مدل، محیط به صورت یک مکعب مستطیل به ابعاد $100\text{cm} \times 25\text{cm} \times 25\text{cm}$ فرض شده که مرکز آن در مبدأ مختصات واقع شده است. چشمه‌ی پرتوهای ایکس در $z = -0.4\text{m}$ ، به صورت سطحی و راستای انتشار پرتوها در جهت محور Z می‌باشد.

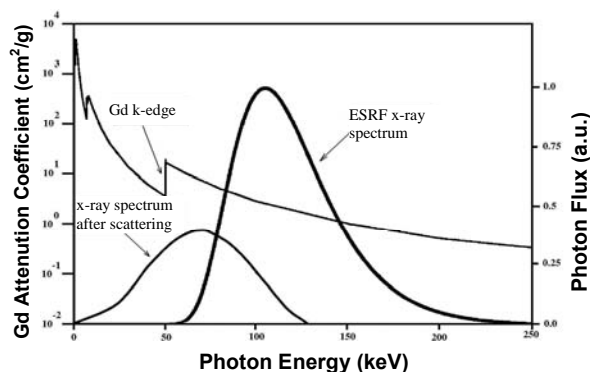
از آن جایی که در روش پرتو درمانی ریز باریکه‌ای، پرتوهای گسیلیده از سینکروترون به کار می‌رود، لذا در اکثر شبیه‌سازی‌های انجام شده در این تحقیق، از طیف انرژی نمونه‌ای تأسیسات تابش سینکروترون اروپایی^(۸) استفاده شده است [۱۹]. برای کاهش اثر فوتون‌های کم انرژی در این طیف، دو ورق از جنس سیلیکون و مس، به ترتیب به ضخامت‌های



شکل ۴- چیدمان اجزای استفاده شده در شبیه‌سازی.

در روشی دیگر، به منظور افزایش دز دریافتی سلول‌های سرطانی موجود در ناحیه‌ی بین باریکه‌ها (ناحیه‌ی دره)، از تزریق ترکیبی حاوی ذرات گادولینیم، جذب انتخابی این ترکیب در تومور و اعمال طیف انرژی مناسب استفاده می‌شود. طیف انرژی پرتوهای ایکس، به نحوی انتخاب می‌شود که انرژی فوتون‌های پراکنده شده در مسیر پرتوها که به ناحیه‌ی دره می‌رسند، بالاتر از انرژی لبه‌ی K گادولینیم (50.23 keV) باشد تا علاوه بر افزایش دز در مسیر باریکه‌ها، میزان جذب انرژی، در سلول‌های سرطانی حاوی ذرات گادولینیم که در نزدیکی مسیر باریکه‌ها هستند، به علت بالا بودن ضریب تضعیف فوتوالکتریک افزایش یابد (شکل ۳). در این صورت با تنظیم مقدار دز دریافتی برای سلول‌های سرطانی واقع در ناحیه‌ی دره به میزانی که موجب نابودی این سلول‌ها شده و آسیبی به سلول‌های سالم مجاور نرساند، می‌توان با پرتودهی از یک جهت و یا حداکثر دو جهت متعامد از نابودی کامل سلول‌های سرطانی مطمئن شد [۱۶].

در این بررسی، با استفاده از کد کامپیوتری Geant4 مدلی برای یک سیستم درمانی مبتنی بر پرتو درمانی ریز باریکه‌ای طراحی شد که با عنایت به امکانات پیش‌بینی شده در آن، دز عمقی در فانتومی از جنس پرسپیکس ($\text{PMMA}^{(۷)}$) و سپس پروفیل توزیع دز و نسبت دز قله به دره در روش‌های پرتو درمانی ریزباریکه‌ای چند جهته و دو جهته‌ی درهم بافته به همراه تأثیر ذرات طلا و گادولینیم در بهینه‌سازی درمان تومور و افزایش دز سلول‌های سرطانی، مستقل از این که در مسیر باریکه‌ها یا در ناحیه‌ی بین باریکه‌ها باشند، محاسبه شدند.



شکل ۳- طیف انرژی فوتون‌های اولیه و پراکنده شده به همراه ضریب تضعیف فوتوالکتریک گادولینیم [۱۶].



کامپتون و تولید زوج در مورد فوتون محتمل می‌باشند که احتمال وقوع مورد اخیر کم‌ترین است. در مورد الکترون، برهم‌کنش‌های کشسان و یوننده بیش‌ترین اهمیت را در پرتو درمانی ریز باریکه‌ای دارند. پراکندگی کشسان الکترون‌ها که در پی پراکندگی کامپتون و اثر فوتوالکتریک مطرح می‌شود، نقش اساسی در انتقال انرژی به ناحیه‌ی دره دارد. علاوه بر این‌ها، تابش ترمزی نیز در مورد الکترون منظور شده است که سهم آن به سبب پایین بودن انرژی الکترون‌ها و عدد اتمی عناصر سازنده‌ی فانتوم، بسیار ناچیز است.

به منظور اجتناب از اتلاف زمان در دنبال کردن تاریخچه‌ی ذراتی که در ایجاد دز ناحیه‌ی آشکارساز، سهم چندانی ندارند، از انرژی قطع^(۱۰) و برای افزایش تعداد تاریخچه‌ها (و در نتیجه کاهش خطا در محاسبه‌ی دز) در نواحی با اهمیت مثل فانتوم، از ضرایب اهمیت^(۱۱) بزرگ‌تر (روش کاهش واریانس) استفاده شده است (جدول ۱). علاوه بر پیغام‌هایی که در حین اجرای کد داده می‌شود، با استفاده از کلاس G4UISession، یک فایل متنی به صورت Logfile در نظر گرفته شد که اطلاعات مربوط به اجرای کد و پیام‌های خطا (در صورت وجود) در آن نوشته می‌شد. این فایل برای دنبال کردن روند اجرا و خطایابی بسیار مفید است. خروجی اصلی کد به صورت فایل‌هایی است که تعداد و محتوای آن‌ها بنا بر خواست کاربر قابل تغییر است. این فایل‌ها به وسیله‌ی برنامه‌هایی که در محیط MATLAB نوشته شده‌اند، پردازش شده و سپس نتایج به صورت جدول یا نمودار نمایش داده می‌شوند.

جدول ۱- انرژی‌های قطع و ضرایب اهمیت در اجزای مدل.

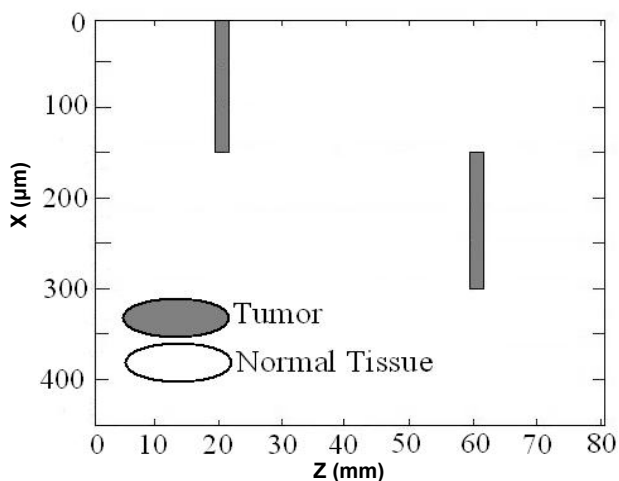
انرژی قطع			
ضریب اهمیت	الکترون	فوتون	ناحیه
۱	۹۹۰ eV	۹۹۰ eV	خلاء
۱	۲,۰۴ MeV	۱۴,۷۶ keV	فیلتر (سیلیکون)
۱	۶,۸۳ MeV	۵۴,۱۲ keV	فیلتر (مس)
۰	۶,۸۳ MeV	۲۰,۴۲ keV	محافظ (سرب)
۰	۱۲,۹۵ MeV	۲۴۱,۱ keV	موازی‌ساز (تنگستن)
۲	۲,۳۱ MeV	۹۹۰ eV	موازی‌ساز (آلومینیم)
۴	۹۹۰ eV	۹۹۰ eV	فانتوم
۸	۹۹۰ eV	۹۹۰ eV	آشکارساز

۰,۲۵mm و ۳,۷mm در $Z = -۰,۲m$ به عنوان فیلتر در نظر گرفته شده‌اند [۹ و ۱۴]. موازی‌ساز چند شکافه^(۹) یکی از مهم‌ترین قسمت‌های یک سیستم پرتو درمانی ریز باریکه‌ای است [۱۲، ۲۰ و ۲۱] که در این مدل، شامل دو بلوک حاوی ورق‌های آلومینیم (به عنوان فیلتر ثانویه و عبوردهنده‌ی پرتوهای ایکس) و تنگستن (به عنوان متوقف‌کننده‌ی پرتوهای ایکس) است. ورق‌های آلومینیم و تنگستن در هر بلوک به صورت یک در میان قرار دارند. دو بلوک به فاصله‌ی کمی از یک‌دیگر قرار داشته و می‌توان بلوک دوم را در راستای محور X به منظور تغییر ضخامت پرتوهای عبوری، تغییر مکان داد. طول هر یک از ورق‌ها در جهت محور Z (راستای انتشار فوتون‌ها) ۸mm و پنجره‌ی ورودی پرتوهای ایکس به موازی‌ساز، ۵mm×۵mm فرض شده است. ورق‌هایی از جنس سرب به ضخامت ۸mm در جلوی باریک‌کننده برای ایجاد پنجره‌ی ورودی پرتو در نظر گرفته شده است. مجموعه‌ی موازی‌ساز در مبدأ مختصات قرار گرفته است.

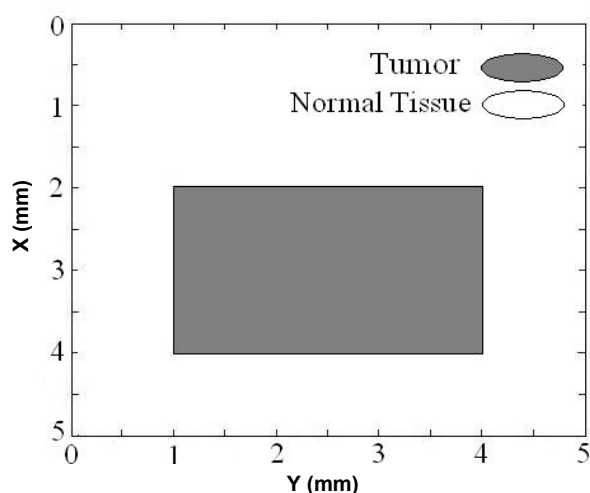
فانتوم به شکل مکعبی به ضلع ۱۶cm از جنس پرسپکس است که در اکثر مقالات شبه‌سازی به کار رفته است. در این مدل می‌توان با تقسیم‌بندی فانتوم به تعداد دلخواه در سه بعد، ماده‌ی موجود در هر قسمت را بنا بر ضرورت تغییر داد. این قابلیت، در مطالعه‌ی اثر ترکیبات شیمیایی تزریق شده به ناحیه‌ی تومور، روی دز دریافتی از پرتوهای ایکس و جذب انتخابی ترکیبات مذکور توسط سلول‌های سرطانی، راهگشا می‌باشد. امکان چرخش فانتوم حول خطی موازی با محور X که از مرکز آن می‌گذرد، از دیگر قابلیت‌های فانتوم است. این امکان، بررسی پرتودهی از چندین جهت به مرکزیت چشمه را میسر می‌سازد. نقطه‌ی مرکزی فانتوم روی محور Z و به فاصله ۷۰cm از چشمه‌ی سطحی پرتو ایکس، فرض شده است. آشکارساز به کار رفته در این بررسی به صورت یک مکعب مستطیل است که قابل جاسازی در هر نقطه از فانتوم بوده و می‌توان آن را در راستای محورهای سه‌گانه‌ی مختصات، با توجه به قدرت تفکیک مورد نیاز برای میکرودمتری، تقسیم‌بندی کرد.

کد Geant4 دارای فایل‌های متعددی برای محاسبه‌ی سطح مقطع برهم‌کنش‌های محتمل با توجه به نوع ذره و محدوده‌ی انرژی آن می‌باشد. با توجه به محدوده‌ی انرژی پرتوهای ایکس در پرتو درمانی ریز باریکه‌ای از فایل‌های برهم‌کنش‌های الکترومغناطیسی انرژی- پایین استفاده شده است [۲۲]. پدیده‌های فوتوالکتریک، پراکندگی هم‌دوس، پراکندگی

با ۱۰۰ میلیون فوتون اولیه انجام گرفته و خطای نسبی کم‌تر از ۵ درصد برای دز در ناحیه‌ی آشکارساز به دست آمده است. در این آرایش، پرتوهای ایکس ابتدا از فیلتر و سپس از موازی‌ساز چند شکافه عبور می‌کنند. آشکارساز به صورت مکعب مستطیلی به ابعاد $5\text{mm} \times 5\text{mm} \times 2\text{mm}$ و با تقسیم‌بندی $50 \times 50 \times 1$ در عمق ۸ سانتی‌متری از سطح فانتوم فرض شده، و بافت توموری شماره ۲ به ابعاد $2\text{mm} \times 3\text{mm} \times 2\text{mm}$ در داخل آن منظور شده است (شکل ۶). ماده‌ی تشکیل‌دهنده‌ی هر قسمت در ناحیه‌ی آشکارساز به طور جداگانه قابل تعیین است. به عبارت دیگر، می‌توان به ناحیه‌ای که شامل سلول‌های سرطانی است (ناحیه تیره‌رنگ)، ذرات طلا یا گادولینیم با غلظت دلخواه وارد نمود (غلظت، 10mg/ml در نظر گرفته شده است [۱۶]).



شکل ۵- مقطع بافت توموری شماره ۱ در صفحه‌ی XZ.



شکل ۶- مقطع بافت توموری شماره ۲ در صفحه‌ی XY.

در این تحقیق، اثر نانو ذرات طلا و گادولینیم بر میزان دز عمقی در بافت حاوی تومور در روش‌های پرتو درمانی ریز باریکه‌ای دو و چند جهته‌ی درهم بافته، با استفاده از مدل طراحی شده، در دو آرایش مطالعه شده است. در آرایش اول، دز عمقی ناشی از تک باریکه‌ی ایکس مدنظر بود، تا اولاً نتایج حاصل از مدل، با نتایج تجربی بروئر-کریش و همکارانش [۱۲] (اندازه‌گیری با MOSFET) و با نتایج شبیه‌سازی سیگهان و همکارانش [۱۰] مقایسه و ثانیاً جذب انرژی توسط تکه‌های بافت توموری فعال شده با طلا و گادولینیم در مسیر باریکه و حتی دور از آن، در عمق فانتوم نیز نشان داده شود. در آرایش دوم، مزایای پرتودهی چند جهته نسبت به پرتودهی یک جهته همراه با اثر نانو ذرات طلا بر میزان افزایش دز سلول‌های سرطانی موجود در مسیر ریز باریکه‌های پرتو و سپس تأثیر نانو ذرات گادولینیم بر میزان افزایش جذب انرژی پرتوهای پراکنده‌ی موجود در ناحیه‌ی دره، توسط سلول‌های سرطانی فعال شده، بررسی شد. در تمامی موارد، نقش مؤثر ذرات مذکور در توزیع مناسب دز و نسبت دز قله به دره در ناحیه‌ی تومور و اطراف آن کاملاً مشهود است.

در آرایش اول، چشمه به شکل مستطیل باریکی به ابعاد $50\text{mm} \times 1\text{cm}$ در نظر گرفته شد که قادر است پرتوهای ایکس را به صورت تک‌فام و با توزیع بهنجار گسیل کند. از بافت توموری شماره ۱ به منظور بررسی نقش ذرات سنگین در افزایش موضعی دز عمقی استفاده شده است (شکل ۵). هر شبیه‌سازی شامل حداقل پنج آزمایش با بذره‌های ^(۱۲) مولد اعداد تصادفی متفاوت، انتخاب شده به روش کاتوره‌ای می‌باشد. لازم به ذکر است که در هر آزمایش، ده میلیون فوتون اولیه از چشمه گسیل می‌شود و خطای نسبی دز عمقی در شبیه‌سازی همواره کم‌تر از ۵ درصد است. در این آرایش از موازی‌ساز چند شکافه، فیلتر سیلیکونی و فیلتر مسی استفاده نشده است.

در آرایش دوم، چشمه به شکل مربعی به ضلع 6mm است که برای توزیع انرژی فوتون‌های آن، از طیف انرژی پرتوهای ایکس تأسیسات تابش سینکروترون اروپایی (با انرژی میانی 105keV) استفاده شده است. به منظور افزایش صحت و دقت نتایج توزیع دز، هر شبیه‌سازی شامل حداقل دوازده آزمایش با بذره‌های مولد اعداد تصادفی متفاوت می‌باشد. هر یک از آزمایش‌های مذکور

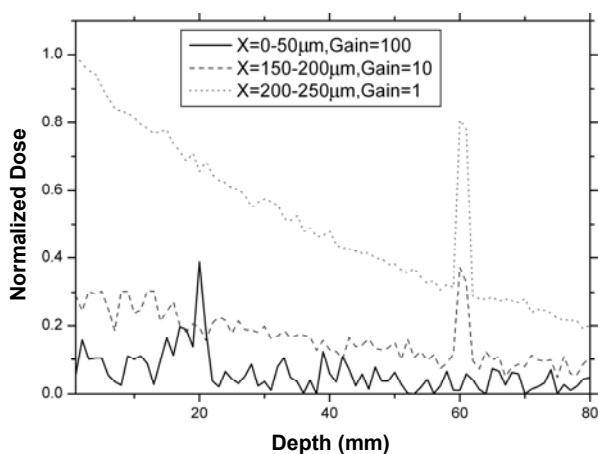
**۳- نتایج و بحث****۱-۳ مطالعه‌ی دز عمقی و مقایسه با نتایج اندازه‌گیری**

شکل ۷ نتایج توزیع دز عمقی بهنجار شده‌ی رسیده به فانتوم از جنس پرسپکس خالص از یک باریکه‌ی مستطیلی از پرتوهای تک‌فام ایکس به انرژی ۱۰۰ keV، تعیین شده با استفاده از آشکارساز تیغه‌ای (مشخص شده با Slab) به ابعاد $80\text{mm} \times 80\text{mm} \times 60\text{mm}$ و آشکارساز مستقر در مرکز مسیر باریکه (مشخص شده با Center) به ابعاد $70.5\text{mm} \times 70.5\text{mm} \times 60\text{mm}$ (تقسیم‌بندی $1 \times 1 \times 60$ برای هر دو آشکارساز)، را نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل مشاهده می‌شود، نتایج حاصل از اندازه‌گیری توسط بروئر-کریش با استفاده از MOSFET در تأسیسات تابش سینکروترون اروپایی [۱۲] و نتایج شبه‌سازی دز در آشکارساز تیغه‌ای، روند تغییرات یکسانی دارند. با توجه به میزان خطای اندازه‌گیری تجربی [۱۲] و خطای شبه‌سازی در آشکارساز تیغه‌ای (برای مقایسه در سه عمق مختلف نشان داده شده است) و قرار گرفتن نتایج شبه‌سازی آشکارساز تیغه‌ای در محدوده‌ی تغییرات دز اندازه‌گیری شده، شبه‌سازی‌های انجام شده با استفاده از مدل، قابل قبول ارزیابی می‌شود. محل حداکثر انباشت دز، در عمق ۷ میلی‌متری از سطح فانتوم پیش‌بینی شده است. نتایج شبه‌سازی سیگبهان و همکارانش [۱۰]، در شرایط مشابه، مقدار 13.5mm را به دست داده است. بدیهی است که در این شرایط، محل حداکثر انباشت دز هر چه به سطح فانتوم نزدیک‌تر باشد، واقعی‌تر خواهد بود.

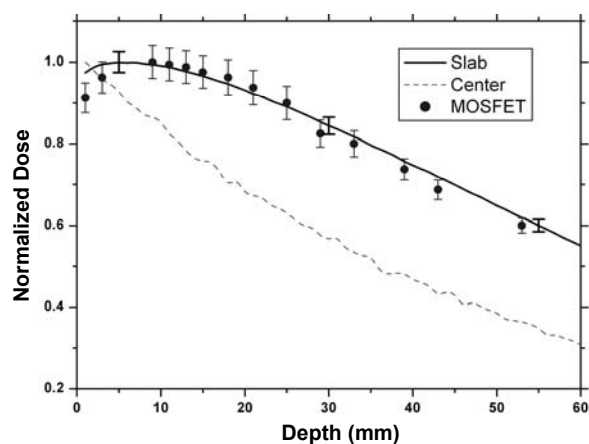
۲-۳ دز عمقی در بافت نوموری فعال شده

بافت نوموری شماره ۱ که به طور هم‌زمان با ذرات طلا و گادولینیم (هر کدام به غلظت 10mg/ml) فعال شده، برای پرتوگیری از تک باریکه‌ی مستطیلی پرتوهای ایکس با توزیع انرژی بهنجار به انرژی متوسط 100keV و انحراف معیار 30keV انتخاب شده است تا اثر ذرات فعال‌ساز مذکور در دز عمقی بررسی گردد.

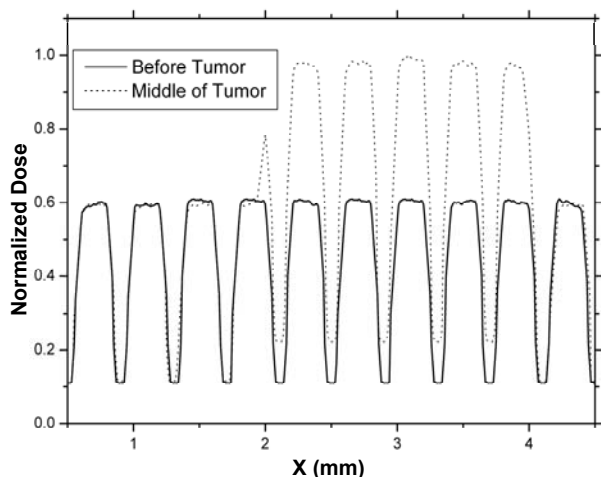
در این شبه‌سازی، آشکارساز موردنظر به ابعاد $80\text{mm} \times 70.5\text{mm} \times 70.5\text{mm}$ و با تقسیم‌بندی $80 \times 1 \times 9$ می‌باشد. شکل ۸، نتایج شبه‌سازی دز عمقی در سه ناحیه از آشکارساز را نشان می‌دهد. به منظور مقایسه‌ی بهتر، مقادیر مربوط به دز عمقی، در $x=0-50\mu\text{m}$ با ضریب ۱۰۰ و در $x=150-200\mu\text{m}$ با ضریب ۱۰ تقویت شده و سپس همه‌ی مقادیر نسبت به مقدار حداکثر دز که در مسیر پرتو (ناحیه‌ی $x=200-250\mu\text{m}$) و در عمق صفر قرار دارد، بهنجار شده‌اند. افزایش موضعی دز در مسیر پرتو و در مجاورت آن ($x=150-200\mu\text{m}$) در عمق 60mm و حتی در ناحیه‌ی دورتر ($x=0-50\mu\text{m}$) در عمق 20mm ، به علت وجود ذرات فعال‌ساز در نومور است. زیرا در صورت وجود این ذرات، پدیده‌ی فوتوالکتریک برای فوتون‌های اولیه و پراکنده، با احتمال بیش‌تر، نسبت به نواحی دیگر، رخ می‌دهد (شکل‌های ۲ و ۳).



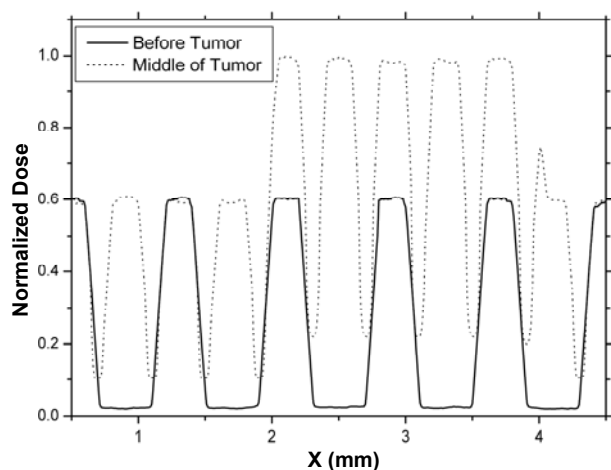
شکل ۸- افزایش موضعی دز عمقی به علت وجود ذرات طلا و گادولینیم.



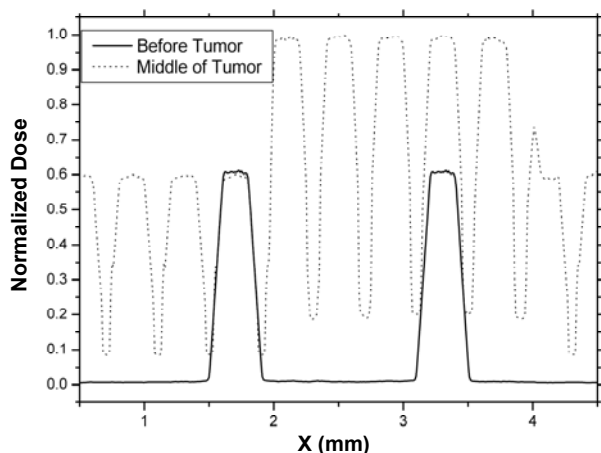
شکل ۹- مقایسه‌ی دز اندازه‌گیری شده (MOSFET) با دز عمقی شبه‌سازی شده (خطای نسبی کم‌تر از ۵ درصد).



شکل ۹- پروفیل دز بهنجار شده نسبت به دز بیشینه (واقع در تومور) در پرتو دهی تک‌جهته.



شکل ۱۰- پروفیل دز بهنجار شده نسبت به دز بیشینه (واقع در تومور) در پرتو دهی دو‌جهته.

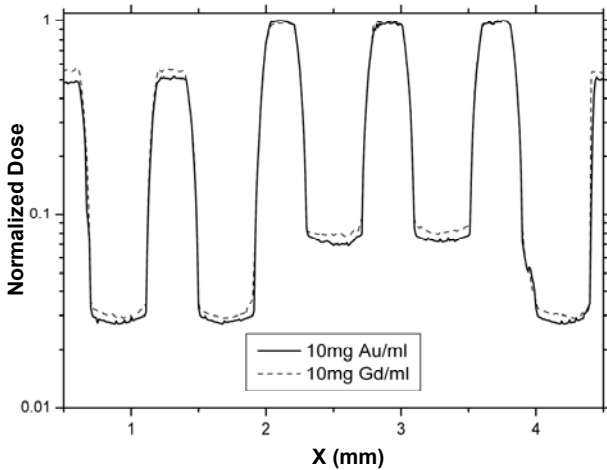


شکل ۱۱- پروفیل دز بهنجار شده نسبت به دز بیشینه (واقع در تومور) در پرتو دهی چهارجهته.

۳-۳ تأثیر نانو ذرات طلا در افزایش دز ناحیه‌ی قله

در این قسمت، شبیه‌سازی آرایش دوم انجام شده و بافت توموری شماره ۲ مدنظر بوده است. طیف انرژی پرتوها همانند توزیع انرژی پرتوهای ایکس تأسیسات تابش سینکروترون اروپایی می‌باشد که به صورت تک‌جهته (زاویه‌ی صفر درجه)، دو‌جهته (زاویه‌ی ۰ و ۹۰ درجه) و چهارجهته (زاویه‌ی ۰، ۹۰، ۱۸۰ و ۲۷۰ درجه) به فانتوم اعمال شده‌اند. در موازی‌ساز چند شکافه، ضخامت ورق‌های آلومینیم در هر سه حالت ۰/۳mm، ولیکن ضخامت ورق‌های تنگستن در پرتو دهی تک‌جهته ۰/۱mm، در پرتو دهی دو‌جهته ۰/۵mm و در پرتو دهی چهارجهته ۱/۳mm در نظر گرفته شده‌اند. علاوه بر انتخاب ضخامت مناسب ورق‌های آلومینیم و تنگستن، جابه‌جایی طولی موازی‌ساز (در جهت محور X) در پرتو دهی دو‌جهته و چهارجهته طوری محاسبه شده است که برآیند هر یک از این پرتو دهی‌ها در ناحیه‌ی تومور، مانند پرتو دهی تک‌جهته باشد. شکل‌های ۹، ۱۰ و ۱۱ توزیع دز در مسیر پرتوها در قبل از رسیدن به بافت توموری و برآیند توزیع دز در وسط تومور را، به ترتیب، برای پرتو دهی‌های تک‌جهته، دو‌جهته و چهارجهته برحسب X نشان می‌دهند. ملاحظه می‌شود که در حالت چهارجهته و در ناحیه‌ی قبل از تومور، حجم بافت تحت پرتو دهی و میزان دز دره، بسیار کم‌تر از دو حالت دیگر است. علاوه بر این، نسبت دز قله در وسط تومور به دز قله در بافت سالم مجاور آن (در هر سه حالت)، برابر ۱/۶۷ می‌باشد که، حاکی از پرتو دهی انتخابی تومور فعال شده (حاوی ذرات ریز طلا) و افزایش احتمال نابودی آن است.

نتایج به دست آمده از شبیه‌سازی پرتو دهی به صورت یک، دو و چهارجهته در جدول ۲ خلاصه شده است. علی‌رغم این که در ناحیه‌ی بافت توموری (محل هم‌گرایی پرتوها در پرتو دهی دو‌جهته و چهارجهته)، همواره ۷۵ درصد از بافت تحت تابش قرار می‌گیرد اما در ناحیه‌ی قبل از تومور کم‌ترین درصد حجم بافت پرتو دیده، ۱۸/۷۵ درصد می‌باشد که مربوط به پرتو دهی چهارجهته است. مقدار نسبت دز قله به دره در ناحیه‌ی قبل از تومور، به ویژه در حالت چهارجهته، عدد نسبتاً بزرگی است که کاهش پرتوگیری و آسیب‌رسانی به سلول‌های موجود در مسیر پرتوها را نشان می‌دهد. در هر سه حالت پرتو دهی، مقدار نسبت دز قله به دره در وسط تومور، تقریباً یکسان بوده و افزایش آن در بافت سالم مجاور تومور (نسبت به وسط تومور)، موجب می‌شود که دز کم‌تری به سلول‌های این بافت سالم اعمال شود.



شکل ۱۲- تأثیر مثبت گادولینیم در افزایش دز ناحیه‌ی دره نسبت به طلا.

جدول ۲- نتایج نسبت دز قله به دره و درصد حجم بافت پرتودیده.

نسبت دز قله به دره (با خطای نسبی ۵ درصد)				درصد حجم بافت پرتودیده	
نوع پرتودهی	قبل از تومور	بافت سالم (مجاور تومور)	وسط تومور (فعال شده با Au)	وسط تومور	قبل از تومور
یک‌جهته	۶	۵	۴	۷۵،۰	۷۵،۰
دو‌جهته	۲۱	۶	۴	۳۷،۵	۷۵،۰
چهارجهته	۵۵	۷	۵	۱۸،۷۵	۷۵،۰

جدول ۳- مقایسه‌ی مقادیر نسبت دز قله به دره (با خطای نسبی ۵ درصد) در بافت سالم و تومور فعال شده در ناحیه‌ی آشکار ساز.

عامل فعال ساز	بافت سالم مجاور	تومور فعال شده
۱۰ mg Au /ml	۱۸	۱۴
۱۰ mg Gd /ml	۱۷	۱۲

۴- نتیجه‌گیری

مزایای روش پرتو درمانی ریز باریکه‌ای در معالجه‌ی تومورهای سیستم عصبی مرکزی، به ویژه در کودکان زیر سه سال، موجب شده است دست‌یابی به راهکارهای جدید برای بهینه‌سازی این روش، مدنظر باشد. از آن‌جایی که مطالعات مربوط به میکرودمتری نیاز به تجهیزات پیشرفته و گران‌قیمت دارد و مستلزم صرف زمان طولانی برای انجام آزمایش‌ها می‌باشد، روش‌های شبیه‌سازی، آسان‌ترین راه برای بررسی پارامترهای مؤثر در پرتو درمانی ریز باریکه‌ای و پیش‌بینی شرایط بهینه‌ی درمان است.

در این بررسی با استفاده از کد کامپیوتری Geant4، مدلی برای شبیه‌سازی توزیع دز و محاسبه‌ی نسبت دز قله به دره به منظور مطالعه‌ی روش‌های بهینه‌سازی پرتو درمانی ریز باریکه‌ای، طراحی شده است. در مرحله‌ی اول، پروفیل دز عمقی و محل حداکثر انباشت دز که با استفاده از مدل برآورد شده است با نتایج اندازه‌گیری تجربی (با استفاده از MOSFET) و شبیه‌سازی دیگران مقایسه شده‌اند که مطابقت این نتایج با هم، صحت مدل طراحی شده را تأیید می‌کند. در مرحله‌ی بعد، با توجه به این که

۳-۴ تأثیر ذرات ریز گادولینیم بر میزان افزایش دز ناحیه‌ی دره انتخاب مناسب طیف انرژی پرتوهای ایکس موجب می‌شود که فوتون‌های پراکنده‌ی حاصل از فوتون‌های اولیه در فرایند کامپتون، توسط سلول‌های سرطانی (حاوی گادولینیم) موجود در ناحیه‌ی دره جذب شده و دز در این ناحیه افزایش یابد. بدین ترتیب ریشه‌کنی تومور، حتی در ناحیه‌ی دره با کیفیت بهتری انجام می‌پذیرد. نتایج شبیه‌سازی توزیع دز در بافت توموری شماره ۲ که یک بار با طلا و بار دیگر با گادولینیم فعال‌سازی شده است، در شکل ۱۲ و جدول ۳ نشان داده شده‌اند. در این شبیه‌سازی، ضخامت هر باریکه ۰،۳mm (ضخامت ورق‌های آلومینیم) و فاصله‌ی بین دو باریکه‌ی مجاور ۰،۵mm (ضخامت ورق‌های تنگستن) در نظر گرفته شده و پرتودهی به صورت تک‌جهته با استفاده از طیف نمونه‌ای تأسیسات تابش سینکروترون اروپایی انجام شده است. کاهش نسبت دز قله به دره در ناحیه‌ی تومور فعال شده با گادولینیم نسبت به تومور فعال شده با طلا، با توجه به شکل‌های ۲ و ۳، به دو دلیل می‌باشد. اولاً، تعداد فوتون‌های پراکنده‌ای که انرژی آن‌ها بالاتر از انرژی لبه‌ی K باشد، برای گادولینیم بیش‌تر از طلا است. ثانیاً، ضریب تضعیف فوتوالکتریکی در لبه‌ی K نیز برای گادولینیم از طلا بزرگ‌تر است. در نتیجه، جذب فوتوالکتریکی فوتون‌های پراکنده، در ناحیه‌ی دره، در صورت وجود ذرات گادولینیم بیش‌تر از زمانی است که فعال‌سازی با ذرات طلا انجام شده باشد.



پی‌نوشت‌ها:

- ۱- MRT: Microbeam Radiation Therapy
- ۲- CNS: Central Nervous System
- ۳- Peak to Valley Dose Ratio (PVDR= $Dose_{peak}/Dose_{valley}$)
- ۴- MOSFET: Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor
- ۵- MIMRT: Multidirectional Interlaced Microbeam Radiation Therapy
- ۶- BIMRT: Bidirectional Interlaced Microbeam Radiation Therapy
- ۷- PMMA: Polymethyl Methacrylate
- ۸- ESRF: European Synchrotron Radiation Facility
- ۹- Multi Slit
- ۱۰- COE: Cut Off Energy
- ۱۱- Importance
- ۱۲- Seed

در این مدل می‌توان مطابقت پارامترهای مربوط به اجزای مختلف را تغییر داد و یا اجزای جدیدی معرفی نمود، از آن به منظور مطالعه‌ی پروفیل دز و پارامتر نسبت دز قله به دره در بهینه‌سازی روش پرتو درمانی ریزباریکه‌ای دو و چندجهته‌ی درهم بافته همراه با تزریق ترکیباتی شامل طلا و گادولینیم استفاده شده است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که در پرتو دهی چندجهته و در صورت جذب ترکیبات مذکور با چگالی بیش‌تر در بافت توموری نسبت به بافت سالم، می‌توان بافت توموری را به طور انتخابی و با دز نسبتاً بالا، پرتو دهی نمود. در حالی که، سلول‌های سالم موجود در مسیر پرتوها و یا حتی در مجاورت سلول‌های سرطانی، دز کم‌تری دریافت می‌کنند. شبیه‌سازی نشان می‌دهد که نسبت دز قله در ناحیه‌ی تومور فعال شده به دز قله در بافت سالم مجاور، حدود ۱/۶۷ می‌باشد. علاوه بر این نشان داده شد که نانو ذرات طلا و گادولینیم در افزایش دز بافت توموری نقش مؤثری دارند اما تأثیر ذرات طلا در ناحیه‌ی قله و ذرات گادولینیم در ناحیه‌ی دره، برجسته‌تر است. این نتایج اهمیت بسزایی برای حفظ سلول‌های سالم در حین درمان با پرتو، به ویژه در ناحیه‌ی مغز و بصل‌النخاع داشته و نقش مؤثری در کیفیت زندگی بیمار بعد از پرتو دهی، خواهد داشت.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مساعدت آقای دکتر احمد رمضانی در مورد کد کامپیوتری Geant4 و نکات نرم‌افزاری مربوط به آن سپاس‌گزاری می‌نماییم.

**References:**

1. J. Spiga, E.A. Siegbahn, E. Bräuer-Krisch, P. Randaccio, A. Bravin, "The GEANT4 toolkit for microdosimetry calculations: Application to microbeam radiation therapy "MRT";" *Medical Physics* 34 (11): 4322-4330 (2007).
2. D.N. Slatkin, P.O. Spanne, F.A. Dilmanian, M. Sandborg, *Microbeam Radiation Therapy. Med. Phys.* 19: 1395-1400 (1992).
3. F.A. Dilmanian, G.M. Moris, N. Zhong, T. Bacarian, J.F. Hainfeld, J. Kalef-Ezra, L.J. Brewington, J. Tammam, "Murine EMT-6 carcinoma: high therapeutic efficacy of microbeam radiation therapy," *Radiation Research* 159(5): 632-641 (2003).
4. E. Brauer-Krisch, H. Requardt, P. Regnard, S. Corde, E. Siegbahn, G. LeDuc, T. Brochard, H. Blattmann, J. Laissue, A. Bravin, "New irradiation geometry for microbeam radiation therapy," *Phys. Med. Biol.* 50: 3103-3111 (2005).
5. E. Brauer-Krisch, H. Requardt, P. Regnard, S. Corde, E.A. Siegbahn, G. LeDuc, H. Blattmann, J. Laissue, A. Bravin, "Exploiting geometrical irradiation possibilities in MRT application," *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A* 548: 69-71 (2005).
6. J. Stepanek, H. Blattmann, J.A. Laissue, N. Lyubimova, M.Di. Michiel, D.N. Slatkin, "Physics study of microbeam radiation therapy with PSI-version of Monte Carlo code GEANT as a new computational tool," *Med. Phys.* 27(7): 1664-1675 (2000).
7. F.A. Dilmanian, Y. Qu, S. Liu, C.D. Cool, J. Gilbert, J.F. Hanifeld, C.A. Kruse, J. Laterra, D. Lenihan, M.M. Nawrocky, G. Pappas, C.-I. Sze, T. Yuasa, Z. Zhong, Z. Zhong, J.W. McDonald, "X-ray microbeam: Tumor therapy and central nervous system research," *Nucl. Instr. & Meth. in Phys. Res. A* 548(1-2): 30-37 (2005).
8. F.A. Dilmanian, Z. Zhong, T. Bacarian, H. Benveniste, P. Romanelli, R. Wang, J. Welwart, T. Yuasa, E.M. Rosen, D.J. Ancchel, "Interlaced X-ray microplanar beams: A radiosurgery approach with clinical potential," *PNAS* 103(25): 9709-9714 (2006).
9. I. Orion, A.B. Rosenfeld, F.A. Dilmanian, F. Telang, B. Ren, Y. Namito, "Monte Carlo simulation of dose distributions from a synchrotron-produced microplanar beam array using the EGS4 code system," *Phys. Med. Biol.* 45: 2497-2508 (2000).
10. E.A. Siegbahn, E. Brauer-Krisch, J. Stepanek, H. Blattmann, J.A. Laissue, A. Bravin, "Dosimetric studies of microbeam radiation therapy(MRT) with Monte Carlo simulations," *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A* 548: 54-58 (2005).
11. J. Spiga, E.A. Siegbahn, E. Brauer-Krisch, P. Randaccio, A. Bravin, "Microdosimetry for Microbeam Radiation Therapy(MRT): theoretical calculations using the Monte Carlo toolkit," *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*: 1363-1367 (2006).
12. E. Brauer-Krisch, A. Bravin, M. Lerch, A.B. Rosenfeld, J. Stepanek, M.Di. Michiel, J.A. Laissue, "MOSFET dosimetry for microbeam radiation therapy at the European Synchrotron Radiation Facility," *Med. Phys.* 30(4): 583-589 (2003).
13. A.B. Rosenfeld, L.F. Lerch Michael, T. Korn, E. Brauer-Krisch, A. Bravin, A. Holmes-Siedle, B.J. Allen, "Feasibility study of online high-spatial-resolution MOSFET dosimetry in static and pulsed X-ray radiation fields," *IEEE Transaction on nuclear science* 48(6): 2061-2068 (2001).
14. A.B. Rosenfeld, G.I. Kaplan, T. Kron, B.J. Allen, F.A. Dilmanian, I. Orion, B. Ren, M.L.F. Lerch, A. Holmes-Siedle, "MOSFET dosimetry of an X-ray microbeam," *IEEE Transaction on nuclear science* 46(6): 1774-1780 (1999).
15. G.I. Kaplan, A.B. Rosenfeld, B.J. Allen, J.T. Booth, M.G. Carolan, A. Holmes-Siedle, "Improved spatial resolution by MOSFET dosimetry of an X-ray microbeam," *Med. Phys.* 27(1): 239-244 (2000).
16. F.A. Dilmanian, G.M. Moris, F. Hainfeld James, "Methods for implementing Microbeam Radiation Therapy," *U.S. Patent No. 7194063* (2007).



17. M.C. Biston, A. Joubert, J.F. Adam, H. Elleaume, S. Bohic, A.M. Charvet, F. Esteve, N. Foray, J. Balosso, "Cure of fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-Platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays," *Cancer Research* 64: 2317-2323 (2004).
18. J.F. Hainfeld, D.N. Slatkin, H.M. Smilowitz, "The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice," *Phys. Med. Biol.* 49(18): 309-315 (2004).
19. V. Honkimaki, P. Suortti, "Whole-pattern fitting in energy-dispersive powder diffraction," *J. Appl. Crystallogr.* 25: 97-104 (1992).
20. W. Archer David, "Collimator for producing an array of microbeams," US patent, No. 5, 771, 270 (1998).
21. E. Brauer-krisch, A. Bravin, L. Zhang, E. Siegbahn, "Characterization of a tungsten/gas multislit collimator for microbeam radiation therapy at the European Synchrotron Radiation Facility," *REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS* (76): 064303 (2005).
22. "Geant4 Collaboration Physics Reference Manual," Version: geant4 9.0, Online available at <http://geant4.wen.cern.ch> (2007).