

(مقاله پژوهشی)

## افزایش دوز ناشی از تزریق نانوذرات طلا، گادولینیوم، آهن و تیتانیوم به تومورهای سرطانی در براکی تراپی با چشمه ایریدیم-۱۹۲: روش مونت کارلو

منصور ذبیحزاده<sup>۱\*</sup>، سیده سحر عارفیان<sup>۲</sup>، نسیم شمس

### چکیده

**زمینه و هدف:** در برهمکنش‌های فوتون با ماده، افزایش عدد اتمی ماده هدف و کاهش انرژی فوتون تابشی جذب فوتوالکتریک را در آن ماده افزایش می‌دهد. در مطالعه حاضر فاکتور افزایش دوز (Dose Enhancement Factor) تومور پر شده با نانوذرات (Nano Particles) برای براکی تراپی با چشمه ایریدیم-۱۹۲ مطالعه شد.

**روش بررسی:** محاسبات مونت کارلو برای تعیین افزایش دوز ناشی از چشمه ایریدیم-۱۹۲ با کد MCNP4C انجام شد. مدل مخلوط آب-نانوذرات برای توزیع یکنواخت نانوذرات طلا، گادولینیوم، آهن و تیتانیوم با غلظت‌های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr در حجم توموری که در فاصله ۱/۵ cm از چشمه در مرکز فانتوم آب قرار داده شده در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** فاکتور افزایش دوز برای نانوذرات طلا برابر با ۱/۰۴۹، ۱/۱۲۲، ۱/۲۰۱ و برای نانوذرات گادولینیوم برابر با ۱/۰۳۳، ۱/۰۸۳ و ۱/۱۳۶ به ترتیب با غلظت‌های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr تخمین زده شد. میزان افزایش دوز برای آهن و تیتانیوم قابل ملاحظه نبود. افزایش فاصله شعاعی تومور از چشمه (از ۱/۵ تا ۵ cm) فاکتور افزایش دوز را (تا ۲۲/۳٪) افزایش می‌دهد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج ما پیش‌گویی می‌کند که پرکردن تومور با نانوذرات با اعداد اتمی بالا مانند طلا به دنبال پرتوگیری از چشمه براکی تراپی با آهنگ دوز بالای ایریدیم-۱۹۲ دوز جذبی تومور را به دلیل افزایش برهمکنش‌های فوتوالکتریک افزایش داده و منجر به بهبود بهره درمانی می‌شود. فاصله شعاعی تومور از چشمه به دلیل کاهش انرژی میانگین در اثر تضعیف و افزایش غلظت نانوذرات و نیز به دلیل افزایش جذب فوتوالکتریک فاکتور افزایش دوز را افزایش می‌دهد.

**کلید واژگان:** فاکتور افزایش دوز، چشمه براکی تراپی ایریدیم-۱۹۲، شبیه‌سازی مونت کارلو، نانو ذرات.

۱- استادیار گروه فیزیک پزشکی.

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی.

۳- استادیار گروه رادیولوژی دهان، فک و صورت.

۱- گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- گروه رادیولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسؤول:

منصور ذبیحزاده؛ گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۲۵۰۳۲۲۸۳

Email: zabihzadeh@ajums.ac.ir

## مقدمه

کردند. همچنین محققان دیگری (۱۴، ۱۵) در این زمینه مطالعاتی را گزارش کرده‌اند که به طور کلی نتایج این تحقیقات اثربخشی این روش در افزایش دوز تومور را نشان می‌دهند.

به دلیل عدم وجود اطلاعات دقیق کمی و کیفی کافی و نیز نبود صحت کافی داده‌های گزارش شده مطالعات بیشتری نیاز است. چشمه براکی تراپی ایریدیم-۱۹۲ به طور وسیع در درمان‌های با آهنگ دوز بالا مورد استفاده می‌باشد. این چشمه به دلیل داشتن انرژی نسبتاً پایین (با میانگین  $360 \text{ KV}$ )، در برخورد با ماده با عدد اتمی بالا سطح مقطع فوتوالکتریک بالایی خواهد داشت، از طرفی حجم این چشمه‌ها بسیار کوچک است و لذا از طریق کاشت داخل بافتی و یا داخل حفره‌ای می‌توانند با قرارگیری در کنار تومور، دوز را تنها به بافت توموری تحویل داده و به دلیل افت شدید دوز با افزایش فاصله تابش‌گیری ناخواسته بافت‌های سالم مجاور تومور به حداقل کاهش می‌یابد (۹). در این مطالعه با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت‌کارلو، میزان افزایش دوز تومور حاوی نانوذرات مختلف در براکی‌تراپی با چشمه رایج ایریدیم-۱۹۲ با آهنگ دوز بالا (مدل MicroSelectron) بررسی شد. غلظت‌های مختلفی از نانوذرات طلا، گادولینوم، آهن و تیتانیوم جهت بررسی اثر غلظت و نوع ماده ارزیابی شدند. علاوه بر این تأثیر عمق تومور و انرژی اشعه به کار رفته (طیف انرژی و یا انرژی میانگین منبع) بر میزان افزایش دوز تومور حاوی نانوذرات ارزیابی شد.

## روش بررسی

در مطالعه پژوهشی حاضر محاسبات مونت‌کارلو توسط کد شبیه‌سازی MCNP4C محاسبه شد. برای تعیین تأثیر حضور نانوذرات بر افزایش دوز تومور از مفهوم فاکتور

عمده‌ترین مشکل موجود در زمینه رادیوتراپی رساندن دوز تجویزی به سلول‌های توموری و حفاظت از بافت سالم اطراف ارگان مورد نظر برای کاهش ریسک سرطان‌های ثانویه است، این مسأله عامل تعیین‌کننده در انتخاب روش درمانی، خواهد بود (۱، ۲).

بر اساس قوانین برهمکنش فوتون با ماده، احتمال جذب فوتوالکتریک تقریباً به صورت  $(Z/E)^3$  با توان سوم عدد اتمی ماده هدف، رابطه مستقیم و با توان سوم انرژی فوتون تابشی نسبت عکس دارد (۱، ۲). از این رو، ایده استفاده از مواد با عدد اتمی بالا به همراه پرتوهای فوتونی کم انرژی به منظور افزایش دوز تومور سال‌ها پیش مطرح شد (۳-۵). در سال‌های اخیر استفاده از فناوری نانو در اکثر زمینه‌های علمی به شدت مورد توجه قرار گرفته است و کاربرد این ذرات مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفته است (۶). نانوذرات به علت اندازه بسیار کوچک، قابلیت نفوذ بالایی از طریق عروق خونی به داخل تومور دارند، از این رو می‌توانند در زمینه پزشکی بسیار مؤثر واقع شوند (۷). به عنوان مثال این ذرات در بهبود روند گرما درمانی تحریکی فروسرخ (۸)، تصویربرداری تشخیصی (۱۰)، و تحویل دارو و ژن به بافت و نشاندار کردن نانوذرات (۱۱) مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در سال‌های اخیر، تلاش‌های فراوانی برای افزایش دوز با اضافه کردن نانوذرات به تومور صورت گرفته است؛ اولین مطالعه در سال ۲۰۰۴ توسط هینفلد (Hainfeld) و همکارانش انجام شد که با تزریق نانوذرات طلا به داخل تومور ایجاد شده در موش و سپس با تحت تابش قرار دادن آن توسط اشعه X، تومورهای ایجاد شده در بدن موش را از بین بردند (۱۲)؛ در ادامه برای تعیین دقیق ویژگی‌های دوزیمتری این روش چو (Cho) و ژانگ (Zhang) (۶) و همکارانش (۱۳) با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت‌کارلو میزان افزایش دوز تومور ناشی از چشمه‌های پرتویی مختلف را در حضور غلظت‌های متفاوتی از نانو ذرات طلا محاسبه

در پوسته‌هایی هم مرکز به ضخامت ۱ cm تا فاصله ۱۰۰ cm از چشمه در داخل کره‌ای پر از هوای خشک به شعاع ۲ m محاسبه شد و میانگین مقادیر حاصله بر اساس معادله (۱) به‌عنوان قدرت گرمای هوا در فاصله ۱ cm از منبع در نظر گرفته شد. طبق معادله (۲) نسبت آهنگ دوز در فاصله ۱ cm بر روی محور عمود بر محور مرکزی چشمه،  $P(r_0 = 1 \text{ cm}, \theta_0 = 90^\circ)$ ، در داخل فانتوم آب به قدرت گرمای هوا چشمه به‌عنوان ثابت آهنگ دوز، محاسبه شد:

$$\Lambda = \dot{D}(r_0, \theta_0) / \dot{S}_K \quad (2)$$

برای محاسبه فاکتور افزایش دوز (DEF)، فانتوم همگن آبی (معادل بافت نرم با دانسیته  $1 \text{ gr/cm}^3$ ) به ابعاد  $15 \times 15 \times 15 \text{ cm}^3$  در نظر گرفته شد. چشمه ایریدیم-۱۹۲ در مرکز این فانتوم قرار داده شد و توموری به ابعاد  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$  در راستای محور عمود بر محور مرکزی چشمه در فاصله ۱/۵ cm از مرکز فانتوم تعبیه شد (شکل ۱). میزان تغییرات دوز ناشی از حضور نانوذرات با در نظر گرفتن توزیع یکنواخت نانوذرات به صورت مخلوط با آب در درون حجم فرضی تومور به‌دنبال پرتوگیری چشمه ایریدیم-۱۹۲ محاسبه شد. نانوذرات طلا، گادولینیوم، آهن و تیتانیوم با غلظت‌های ۷، ۱۸ و  $30 \text{ mgr/gr}$  (میلی‌گرم در ۱ گرم تومور) به صورت یکنواخت در حجم تومور توزیع شده‌اند. این غلظت‌ها با توجه به مطالعه حیوانی هاینفلد در سال ۲۰۰۴ (۱۲) انتخاب شده است که این مقادیر بر اساس میزان نانوذرات موجود در عروق موش در زمانهای مختلف بعد از تزریق  $2/7 \text{ gr}$  طلا به ازای یک کیلو وزن بدن موش بوده است.

برای کاهش زمان اجرای برنامه‌ها، از شبیه‌سازی طیف بتا و اشعه ایکس مشخصه ناشی از جذب ذرات بتا در داخل کپسول چشمه صرف نظر شد، چرا که این تابشها غالباً جذب کپسول می‌شوند و یا در صورت عبور تنها موجب

افزایش دوز (Dose Enhancement Factor: DEF) استفاده شد که به‌صورت نسبت دوز میانگین داخل تومور در حضور نانوذرات و بدون حضور آنها بعد از پرتودهی تومور تعریف می‌شود.

در این شبیه‌سازی از چشمه ایریدیم-۱۹۲ با آهنگ دوز بالا (High Dose Rate:HDR) مدل MicroSelectron استفاده شده است. ساختار و ابعاد این چشمه در شکل ۱ نشان داده شده است. طول فعال چشمه استوانه‌ای به طول  $3/5 \text{ mm}$  و قطر  $0/6 \text{ mm}$  از ایریدیم خالص (با دانسیته  $22/42 \text{ gr/cm}^3$ ) با توزیع یکنواخت است که درون محفظه‌ای از جنس استیل ضد زنگ قرار دارد؛ طول کپسول  $5 \text{ mm}$  و قطر آن  $1/1 \text{ mm}$  است، به‌طوری که شعاع انتهای کروی بیرونی این کپسول برابر  $0/55 \text{ mm}$  می‌باشد. استیل مورد استفاده از نوع AISI 316L با ترکیبی از ۲٪ منگنز، ۱٪ سیلیسیوم، ۱۷٪ کریپتون، ۱۲٪ نیکل و ۶۸٪ آهن با دانسیته  $8/02 \text{ gr/cm}^3$  است (۱۶)، (۱۷). مشخصات فیزیکی چشمه ایریدیم-۱۹۲ در جدول ۱ نمایش داده شده است.

برای اعتباریابی شبیه‌سازی‌های انجام شده برای چشمه ایریدیم-۱۹۲، ثابت آهنگ دوز (Dose rate constant) محاسبه شد و با نتایج دیگر مطالعات مقایسه شد. امروزه محاسبات آهنگ دوز در اطراف چشمه‌های براکی‌تراپی در نرم‌افزارهای طراحی درمان رایج بر اساس پروتکل TG-43AAPM, (American Association of Physicist in Medicine) انجام می‌شود (۱۸). بر این اساس مطابق با معادله (۱) قدرت گرمای هوا،  $\dot{S}(d)$ ، برابر با حاصل ضرب آهنگ دوز،  $\dot{K}(d)$ ، در توان دوم فاصله از مرکز چشمه،  $d$ ، محاسبه می‌شود:

$$\dot{S}_K(d) = \dot{K}(d) \times d^2 \quad (1)$$

آهنگ گرمای هوا

نشان می‌دهد با تقریب بسیار خوبی می‌توان از فرض برابری کرما و دوز جذب برای محاسبه دوز جذبی در براکی‌تراپی با چشمه‌های رادیواکتیو کم انرژی استفاده کرد.

بیشترین عدم قطعیت آماری در محاسبه آهنگ‌های کرمای هوا در دورترین فاصله (100 cm) برابر 0/01٪ بود. قدرت کرمای هوا در تمام فواصل با تغییرات 0/132٪ ثابت بود و لذا میانگین قدرت کرماهای محاسبه شده به‌عنوان قدرت کرمای هوا در فاصله  $r_0=1$  cm در نظر گرفته شد. ثابت آهنگ دوز با خطای ترکیبی کل 0/84٪،  $(\text{cGy h}^{-1})$   $(U^{-1})$ ، برای چشمه ایریدیم-192 برابر با  $192 \text{ cGy h}^{-1} U^{-1}$  محاسبه شد.

در جدول ۲ میانگین فاکتور افزایش دوز (DEF) در کل حجم تومور با تزریق چهار نوع نانوذره (طلا، گادولینیوم، آهن و تیتانیوم) به داخل تومور با فرض توزیع یکنواخت لیست شده‌اند. بیشترین فاکتور افزایش دوز (1/194) برای ماده طلا و برای بیشترین غلظت (30 mgr/gr) به‌دست آمد، در حالی که حضور تیتانیوم در حجم تومور افزایش دوز معناداری را نشان نمی‌دهد.

در شکل‌های ۳ الف-د چگونگی تغییرات دوز در داخل تومور و نیز در بیرون تومور (قبل و بعد از تومور) بر حسب تابعی از فاصله شعاعی از تومور نمایش داده شده است. همان‌گونه که مشخص است برای طلا، گادولینیوم و آهن فاکتور افزایش دوز در ناحیه قبل از تومور بدون تغییر می‌ماند در حالی که به‌تدریج و با افزایش عمق نفوذ در داخل تومور دوز افزایش می‌یابد و به ماکزیمم مقدار خود در انتهای تومور می‌رسد. هرچند که این افزایش دوز برای آهن و به‌ویژه برای تیتانیوم قابل ملاحظه نیست. باید به این نکته توجه داشت که فاکتورهای افزایش دوز نشان داده شده بعد از عمق 2 cm در شکل ۳ در واقع بیانگر افزایش دوز نیستند و فقط کاهش دوز بعد از حجم تومور را بیان می‌کنند.

افزایش دوز در فاصله کمتر از 1 mm می‌شوند (19) در حالی که سطح جلویی تومور در مطالعه حاضر در فاصله 5 cm از چشمه قرار دارد. در شبیه‌سازی‌های جداگانه تأثیر چگونگی در نظرگیری انرژی (منوانرژیک یا طیف واقعی) مربوط به چشمه ایریدیم-192 بر فاکتور افزایش دوز محاسبه شد. علاوه بر این برای غلظت 18 mgr/gr، تأثیر فاصله شعاعی تومور از چشمه بر میزان افزایش دوز در عمق‌های مختلف (از 1/5 تا 5 cm) ارزیابی شد.

در برنامه MCNP4C تالی F6 (کرما بر حسب Mev/gr) در مقایسه با تالی \*F8 (دوز جذب بر حسب Mev) به ازای تعداد یکسانی از ذرات تراپرد شده خطای کمتری را ایجاد می‌کند، لذا در شبیه‌سازی جداگانه‌ای با برآورد برابری کرما و دوز جذب در فواصل مختلف از چشمه ایریدیم-192 در داخل فانتوم آب، به منظور کاهش زمان لازم برای اجرای برنامه‌ها از فرض برابری کرما و دوز جذب برای محاسبه دوز استفاده شد. انرژی قطع برای پایان تراپرد ذرات برای الکترون و فوتون به ترتیب برابر 5 و 10 Kev در نظر گرفته شده است. هیچ روش کاهش خطای (Variance Reduction) دیگری برای برنامه‌ها به کار گرفته نشد.

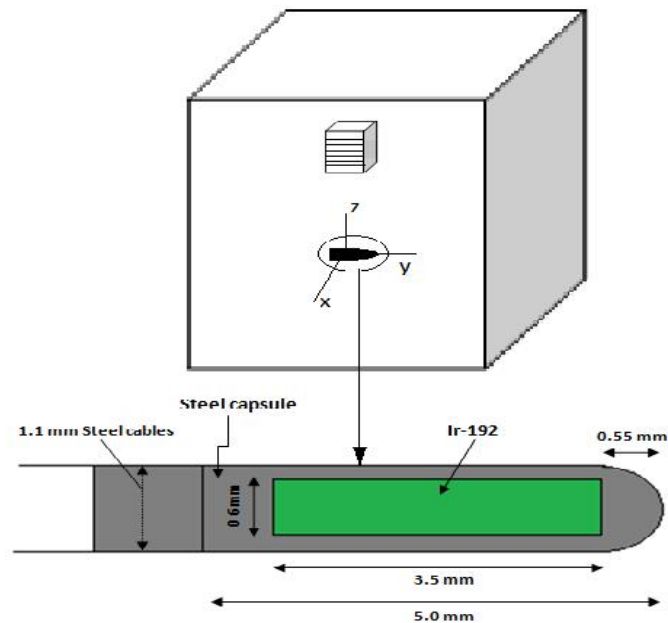
#### یافته‌ها

ماکزیمم عدم قطعیت آماری (I) برای محاسبه ثابت آهنگ دوز بر اساس پروتکل TGAAPM-43، در داخل فانتوم همگن آب به ازای تراپرد  $10^8$  تاریخچه فوتونی 0/7٪ بود. در برآورد فاکتورهای افزایش دوز، بیشترین میزان عدم قطعیت آماری (I) حاصله در تمام فواصل شعاعی به‌دنبال تراپرد  $10^9$  تاریخچه فوتونی کمتر از 0/44٪ بود.

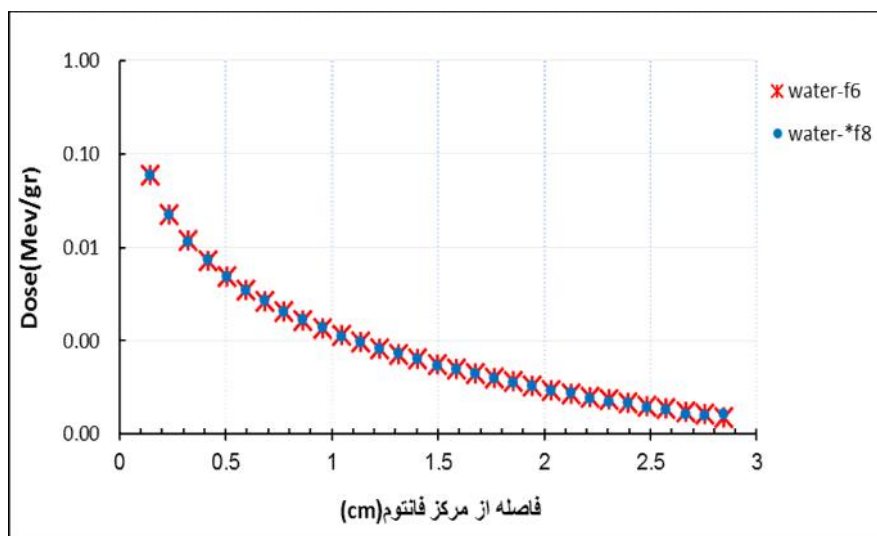
در شکل ۲ مقادیر دوز جذبی با استفاده از کرما (تالی F6) و دوز جذب (\*F8) در فواصل شعاعی مختلف از چشمه رسم شدند. با مقایسه داده‌های به‌دست آمده، اختلاف معناداری بین نتایج مشاهده نشد (با مقدار  $P=0 < 0/05$ ) که

ملاحظه نیست. فاکتورهای افزایش دوز در فواصل مختلف مرکز تومور از چشمه ایریدیم-۱۹۲ در جدول ۴ آورده شده است. نتایج حاصله نشان می‌دهد که با افزایش فاصله مرکز تومور از چشمه، فاکتور افزایش دوز تا  $22/3\%$  افزایش می‌یابد.

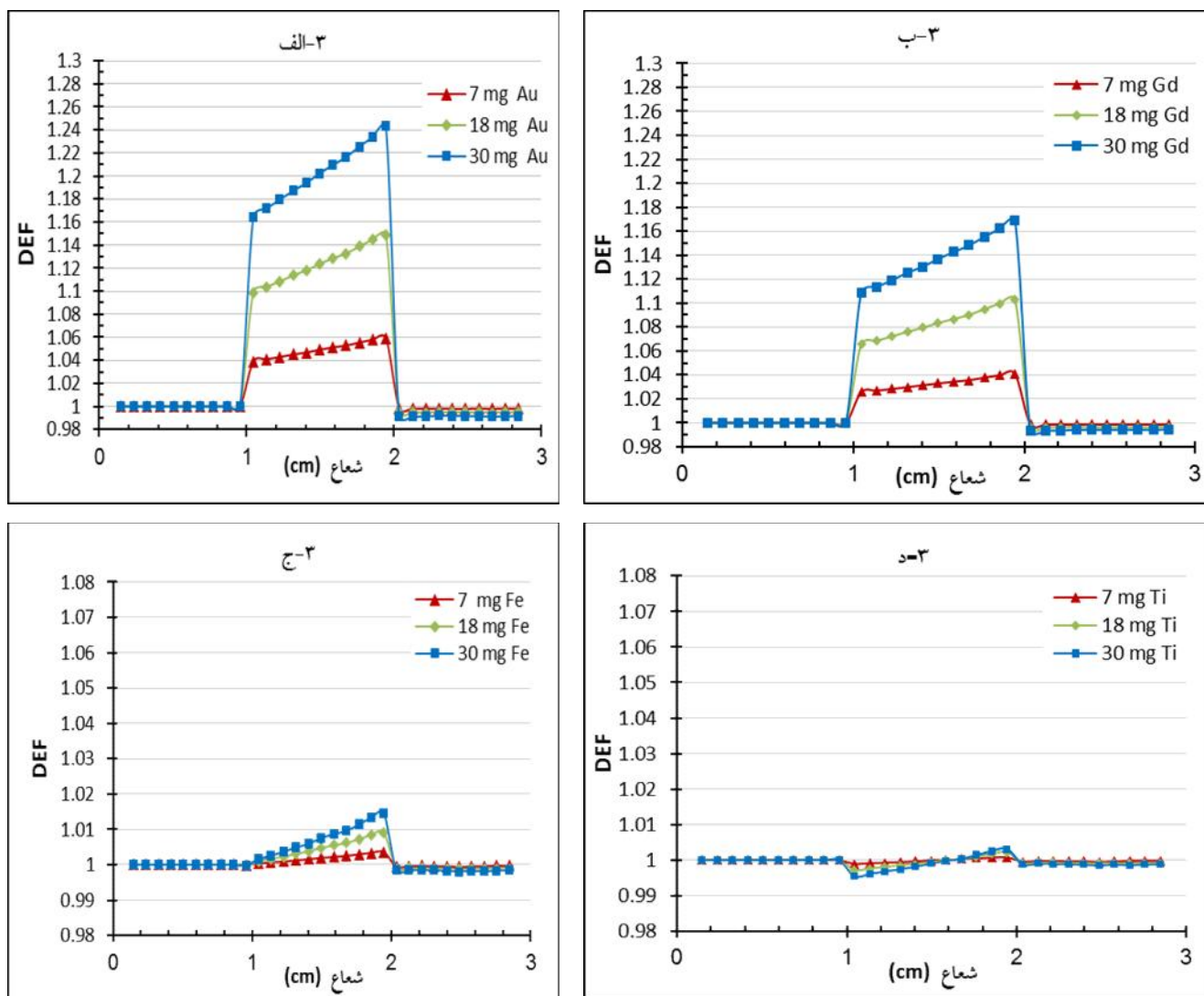
در جدول ۳ فاکتورهای افزایش دوز در حالت مونوانرژیک و یا طیف واقعی تابشی از چشمه ایریدیم-۱۹۲ لیست شده‌اند. فاکتورهای افزایش دوز به دست آمده در حالت تابش مونوانرژیک بیشتر از مقادیر حاصله برای تابش طیف واقعی می‌باشد. هر چند این افزایش ( $0/38\%$ ) قابل



شکل ۱: چشمه ایریدیم-۱۹۲ مدل میکروسلکترون جاگذاری شده در مرکز فانتوم آب شامل توموری در فاصله  $1/5\text{ cm}$ . ابعاد نمایش داده شده مقایسه‌بندی واقعی ندارند.



شکل ۲: تغییرات دوز جذبی محاسبه شده بر حسب فاصله از مرکز چشمه ایریدیم-۱۹۲ با استفاده از کرما (تالی F6) و دوز جذب (\*F8). داده‌های \*F8 قبل از مقایسه ابتدا بر جرم تالی تقسیم شده‌اند.



شکل ۳-الف - د. نمودارهای میزان DEF محاسبه شده در حالت توزیع یکنواخت نانوذرات طلا، گادولینیوم، آهن و تیتانیوم با غلظت های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr در حجم تومور تحت تابش با چشمه ایریدیم-۱۹۲ در فواصل شعاعی مختلف بر روی محور عمود بر محور مرکزی چشمه.

جدول ۱: ویژگی های فیزیکی و مدل چشمه مورد استفاده ایریدیم-۱۹۲.

مرجع	مدل چشمه	بازه انرژی (Kev)	نیمه عمر(روز)	هسته رادیواکتیو
[20] Jones. B	MicroSelectron	۰-۸۸۵ (میانگین ۳۶۰)	۷۳/۸	Ir <sup>۱۹۲</sup>

جدول ۲: میانگین فاکتور افزایش دوز در حجم تومور، DEF.

غلظت (mgr/gr)	نانوذرات (توزیع یکنواخت)			
	<sup>۷۹</sup> Au	<sup>۶۴</sup> Gd	<sup>۵۶</sup> Fe	<sup>۴۸</sup> Ti
۷	۱/۰۴۷	۱/۰۳۳	۱/۰۰۲	۱/۰۰۰
۱۸	۱/۱۱۸	۱/۰۸۳	۱/۰۰۵	۱/۰۰۰
۳۰	۱/۱۹۴	۱/۱۳۶	۱/۰۰۷	۱/۰۰۰

جدول ۳: میانگین فاکتور افزایش دوز در حجم تومور در حالت تشعشع مونوانرژیک یا طیف واقعی تابشی از چشمه ایریدیم-۱۹۲.

غلظت (mgr Au/gr)	انرژی	
	۳۶۰ K <sub>v</sub>	طیف واقعی
۷	۱/۰۴۹	۱/۰۴۷
۱۸	۱/۱۲۲	۱/۱۱۸
۳۰	۱/۲۰۱	۱/۱۹۴

جدول ۴: تغییرات فاکتور افزایش دوز تومور، DEF، بر حسب فاصله شعاعی مرکز تومور از مرکز چشمه ایریدیم-۱۹۲ (cm).

فاصله مرکز تومور از چشمه (cm)	۱۸ mgr Au/gr برای غلظت
۱/۵	۱/۱۱۸
۲	۱/۱۵۰
۲/۵	۱/۱۸۳
۳	۱/۲۱۹
۵	۱/۳۶۷

جدول ۵: مقادیر فاکتور افزایش دوز تومور، DEF، در مقایسه با سایر گزارشات. اعداد داخل پرانتزها نشان‌دهنده درصد اختلاف نتایج دیگران با مطالعه حاضر است. علامت منفی و مثبت به ترتیب نشان‌دهنده کاهش و افزایش می‌باشد.

میزان DEF تخمین زده شده در حضور نانوذرات طلا در درمان با چشمه ایریدیم-۱۹۲				
غلظت (mgr Au/gr)	مطالعه حاضر	Cho(۲۰۰۵) [۶]	Cho(۲۰۰۹) [۱۴]	Gual(۲۰۰۹) [۱۶]
۷	۱/۰۴۹	۱/۰۴۷ (-/۰/۲)	۱/۰۳ (-/۱/۸)	۱/۰۵ (-/۰/۱)
۱۸	۱/۱۲۲	۱/۱۵۶ (+/۳/۰)	۱/۰۷ (-/۴/۶)	۱/۱۲ (-/۰/۲)
۳۰	۱/۲۰۱	۱/۲۵۶ (+/۴/۶)	۱/۱۱ (-/۷/۶)	۱/۲۰ (-/۰/۱)

## بحث

در مطالعه حاضر ثابت آهنگ دوز ایریدیم-۱۹۲ برابر با  $1 \text{ U}^{-1} \text{ h}^{-1} \text{ cGy} (\pm 0.84\%)$  محاسبه شد. ویلیامسون (Williamson) و لی (Li) (سال ۱۹۹۵) برای این چشمه ثابت آهنگ دوزی برابر با  $1 \text{ U}^{-1} \text{ h}^{-1} \text{ cGy}$  <sup>۱</sup> (±۰/۵) گزارش کردند که کاهش در حدود ۱/۱۱۵ را نشان می‌دهد. راشل (Russel) و آنسرو (Anhesjo) (سال ۱۹۹۶) مقداری برابر با  $1 \text{ U}^{-1} \text{ h}^{-1} \text{ cGy}$  <sup>۱</sup> (±۱/۰) گزارش کردند که افزایش در حدود ۱/۳۵ را نشان می‌دهد. با توجه به خطاهای گزارش شده، ثابت آهنگ دوز به دست آمده تطابق بسیار خوبی با دیگر داده‌های گزارش شده نشان می‌دهد. لذا با اطمینان از صحت چشمه ایریدیم-۱۹۲ و نیز فانتوم شبیه‌سازی شده، در ادامه توزیع دوز حاصله از این چشمه را بررسی می‌کنیم.

همان‌طور که از جدول ۲ و نمودارهای شکل ۳ الف-د بر می‌آید در براکی‌تراپی با استفاده از چشمه ایریدیم-۱۹۲ تابش تومور همراه با افزودن نانوذرات با عدد اتمی بالا مانند طلا و گادولینیوم به داخل تومور به دلیل افزایش احتمال جذب فوتوالکتریک، موجب افزایش دوز جذبی تومور (به-ترتیب ۱۹/۴٪ و ۱۳/۶٪ برای غلظت ۳۰ mgr/gr) خواهد شد. برای موادی چون آهن و تیتانیوم این افزایش دوز (به-ترتیب ۰/۰٪ و ۲ تا ۷٪ به ترتیب برای غلظت‌های ۷ و ۳۰ mgr/gr) چندان قابل توجه نمی‌باشد. این نتیجه قابل توجیه است چرا که آهن و تیتانیوم در مقایسه با طلا و گادولینیوم دارای عدد اتمی کوچکتری هستند (تا حدود سه برابر کوچکتر)، لذا با توجه به رابطه مستقیم پدیده فوتوالکتریک با توان سوم عدد اتمی، این افزایش دوز برای مواد با اعداد اتمی کمتر مورد انتظار است؛ به طور مثال عدم افزایش دوز برای تیتانیوم به واسطه عدد اتمی ۲۲ بیانگر عدم تأثیرگذاری این ماده در افزایش دوز تومور است. البته این مسأله ممکن است که کمی گمراه‌کننده باشد، چراکه به هر حال افزودن این ماده در مقایسه با آب عدد اتمی مؤثر تومور

را افزایش می‌دهد، ولی باید توجه داشت که در محدوده انرژی چشمه ایریدیم-۱۹۲ بیشتر برخوردها در محدوده پراکندگی‌های کامپتونی‌اند، لذا می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که این چنین افزایشی در عدد اتمی مؤثر تومور (تزریق آهن یا تیتانیوم در داخل تومور) منجر به شیفت چندانی در تعداد برخوردها به سمت برخوردهای فوتوالکتریک نخواهد شد.

با توجه به شکل ۳ جالب توجه است که این افزایش دوز در صورتی که وجود نانوذرات فقط در حجم تومور باشد، منحصراً باعث افزایش دوز در حجم تومور می‌شود که این امر باعث بهبود بهره درمان تشعشعی خواهد شد. علاوه بر این، افزایش غلظت نانوذرات باعث افزایش دوز جذبی خواهد شد (از ۴/۷٪ تا ۱۹/۴٪ و ۳/۳ تا ۱۳/۶٪ به ترتیب برای غلظت‌های ۷ تا ۳۰ mgr/gr برای طلا و گادولینیوم) چرا که به طور واضح احتمال رخداد پدیده فوتوالکتریک به-واسطه افزایش ماده برهمکنش‌کننده افزایش می‌یابد. در سال ۲۰۰۵ چو و همکارانش (۶) با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت کارلو برای چشمه ایریدیم-۱۹۲ بسته به فاصله شعاعی حجم حاوی نانوذره از مرکز چشمه و غلظت نانوذره به کار رفته (۷ تا ۳۰ mgr/ml)، افزایش دوزی بین ۵ تا ۳۱٪ گزارش کردند. در مطالعه حاضر این افزایش دوز در حدود ۴/۷٪ تا ۱۹/۴٪ محاسبه شد. فاکتور افزایش دز برای انرژی ۴ و ۶ MV و غلظت ۳۰ mgr/ml نانوذره طلا به ترتیب برابر با ۱/۰۵۳ و ۱/۰۷۷ گزارش شد، در حالی که برای انرژی ۱۴۰ kVp این نسبت برابر ۲ محاسبه شد (۶). در ادامه کار قبلی، در سال ۲۰۰۹ چو و همکارانش (۱۴) فاکتورهای افزایش دوز ماکروسکوپی برای تومور حاوی ۱۸ mgr/g نانوذره طلا در فاصله ۱ cm از مرکز چشمه را به ترتیب برای <sup>125</sup>I، فوتون ۵۰ kVp و <sup>169</sup>Yb برابر با ۱/۱۱۶، ۰/۹۲ و ۱/۰۸٪ گزارش کردند. با توجه به این مطالعات انتظار می‌رود که افزایش انرژی فوتون تابشی با افزایش برخوردهای کامپتونی، رخداد برخوردهای فوتوالکتریک را کاهش



درمان‌های تشعشعی یعنی حداکثر دوز به تومور و حداقل دوز به بافت‌های سالم یاری کند.

هاینفلد و همکاران (۲۰۰۸) با تزریق مستقیم نانوذرات طلا در تومورهای پستان ایجاد شده در موش‌ها و پرتودهی با اشعه ایکس ۲۵۰ kVp، بقای ۸۶٪ را در مقایسه با بقای ۲۰٪ (پرتودهی تنها) گزارش کردند. برای گروهی که تنها نانوذر طلا دریافت کرده بود، کسر بقای ۰٪ به دست آمد (۷). نتایج مطالعات حیوانی (۱۲) به وضوح نشان می‌دهند که در مقایسه با عدم حضور نانوذرات در تومور، کاهش کسر بقا سلول‌های سرطانی به واسطه حضور نانوذرات به ازای تابش‌های یکسان رخ می‌دهد که تأییدی بر افزایش دوز در حضور نانوذر طلا خواهد بود. هر چند حضور غلظت‌های بالاتر نانوذرات در حجم تومور افزایش دوز بیشتری را در درمان‌های تشعشعی ایجاد می‌کند، اما برای دستیابی به افزایش دوز بیشتر نمی‌توان غلظت نانوذرات را بدون محدودیت افزایش داد چراکه افزایش غلظت می‌تواند سمیت سلولی ایجاد کند.

همان‌گونه که از جدول ۴ بر می‌آید، تغییر فاصله مرکز تومور از مرکز چشمه از ۱/۵ cm تا ۵ cm میانگین افزایش دوزی در حدود ۲۲/۳٪ برای حجم تومور در حضور نانوذرات طلا با غلظت ۱۸ mgr/gr را نتیجه می‌دهد. بر این اساس در فرایند درمان، جهت تخمین میزان افزایش دوز در حضور نانوذرات در حجم تومور در نظرگیری فاصله تومور از محل کاشت یا قرارگیری چشمه فاکتور تأثیرگذاری است.

با توجه به شکل‌های ۳ الف- د با افزایش عمق نفوذ در داخل تومور (به ضخامت ۱ cm) دوز جذبی افزایش می‌یابد (۸٪ و ۶٪ به ترتیب برای غلظت ۳۰ mgr/gr طلا و گادولینیوم). این افزایش دوز و قرارگیری بیشترین میزان فاکتور افزایش دوز در قسمت انتهایی تومور با وجود کاهش شدت اشعه در اثر تضعیف، به دلیل کاهش انرژی میانگین فوتون‌ها به واسطه شیفت انرژی فوتون‌ها به سمت انرژی‌های

می‌دهد که منجر به کاهش دوز می‌شود، هر چند با افزایش انرژی ( $>1.02 \text{ MeV}$ ) به دلیل افزایش رخداد پدیده تولید جفت دوز جذبی تومور افزایش می‌یابد.

نتایج حاصله در مطالعه حاضر مطابقت خوبی با دیگر گزارش‌ها (جدول ۵) به خصوص مطالعه گوال (Gual) و همکارانش (۲۰۰۹) (۱۶) نشان می‌دهد. هر چند به دلیل تفاوت‌هایی که ممکن است در ترکیب بافت، فانتوم و تومور، اندازه تومور و فانتوم، و یا موقعیت و مکان قرارگیری تومور از مرکز چشمه، مدل و هندسه چشمه، سطوح غلظت و یا در نظرگیری انرژی اشعه تابشی به صورت طیف یا مونوانرژیستیک با سایر مطالعات وجود داشته باشد، اختلافات کمی مشاهده می‌شود. مخصوصاً در مطالعه چو و همکاران (۲۰۰۹) چشمه ایریدیم به جای فاصله ۱ cm به کار رفته در این مطالعه دقیقاً در مرکز تومور در نظر گرفته شده است که برای غلظت ۳۰ mgr/gr کاهش ۷/۶٪ را نسبت به نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد.

مزیت قابل ملاحظه دیگر کاهش دوز در عمق‌های بعد از تومور (عمق‌های بعد از ۲ cm) به واسطه حضور نانوذرات می‌باشد (شکل ۳) که با افزایش احتمال رخداد پدیده فوتوالکتریک باعث کاهش شدت اشعه رسیده به عمق‌های بعد از تومور می‌شود، لذا می‌توان انتظار داشت که به واسطه حضور نانوذرات در داخل حجم تومور بافت‌های عمقی بعد از تومور دوز کمتری دریافت کنند. این کاهش با افزایش غلظت نانوذرات بیشتر خواهد بود. هر چند این کاهش به دلایلی انرژی ایریدیم- ۱۹۲ چندان قابل ملاحظه نمی‌باشد، اما بر اساس نتایج گزارش شده توسط چو و همکارانش (۲۰۰۹) برای چشمه‌های کم انرژی  $^{125}\text{I}$  و  $^{169}\text{Yb}$  این کاهش دوز در عمق‌های بعد از حجم تومور موجب کاهش قابل ملاحظه‌ای در بافت‌های سالم عمقی خواهد شد (۱۴). بر این اساس این ایده (افزودن نانوذرات در داخل تومور) می‌تواند ما را در دستیابی به هدف نهایی

افزایش معناداری بر دوز دریافتی تومور ندارد، لذا به کارگیری نانوذرات با اعداد اتمی پایین منجر به بهبود بهره درمان تشعشعی در براکی‌تراپی با چشمه ایریدیم-۱۹۲ نخواهد شد. افزایش غلظت نانوذرات در حجم تومور و نیز افزایش فاصله تومور از چشمه باعث افزایش دوز جذبی خواهد شد. هرچند نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که حضور نانوذرات با عدد اتمی بالا در حجم تومور می‌تواند موجب افزایش دوز جذبی تومور شود. با این حال مطالعات (حیوانی و اندازه‌گیری‌های عملی) متعددی لازم است تا این ایده به عنوان یکی از روش‌های رادیوتراپی هدفمند به طور بالینی مورد استفاده قرار بگیرد. چنانچه بتوان در کاربردهای کلینیکی با استفاده از برچسب کردن نانوذرات با اعداد اتمی بالا با گیرنده‌های مناسب ضمن رساندن غلظت مناسبی از آنها به داخل تومور، وجود نانوذرات را فقط به حجم تومور منحصر کرد، حداکثر دوز می‌تواند به تومور داده شود، در حالی که دوز بافت‌های نرمال پیرامونی در حداقل ممکن پایین نگه داشته شود.

### قدردانی

این مطالعه برگرفته از بخشی از پایان‌نامه دانشجویی مقطع کارشناسی‌ارشد فیزیک پزشکی در گروه فیزیک پزشکی دانشکده پزشکی است که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تحت طرح تحقیقاتی شماره U-۹۰۲۴۴ انجام شده است.

پایین طیف، ناشی از افزایش فوتون‌های ثانویه یا پراکنده کامپتونی و الکترون‌های رسیده به عمق، است که موجب افزایش جذب فوتوالکتریک خواهد شد. نمودار ارائه شده برای منبع ایریدیم در مطالعه چو و همکارانش (۶) نیز این توزیع دوز در داخل حجم تومور را نشان می‌دهد. باید توجه داشت که از نظر کلینیکی با پایین نگه داشتن دوز بافت‌های سالم پیرامونی در صورتی که تمام حجم تومور دوز تجویزی لازم را دریافت کند، ناهمگنی دوز در نواحی مختلف در داخل حجم تومور قاعدتاً مشکلی در درمان تشعشعی ایجاد نمی‌کند.

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که با استفاده از چشمه‌های براکی‌تراپی نظیر ایریدیم-۱۹۲ و پر کردن حجم تومور با نانوذراتی همچون طلا و یا گادولینیوم، به دلیل افزایش رخدادهای برهمکنش فوتوالکتریک، افزایش دوز قابل ملاحظه‌ای حاصل می‌شود که می‌تواند در درمان‌های تشعشعی به طور مؤثری مورد استفاده قرار گیرد. میزان افزایش دوز تخمین زده شده ناشی از حضور نانوذرات طلا بیشتر از نانوذرات گادولینیوم است (تا حدود ۵/۸٪ برای غلظت ۳۰ mgr/gr)؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود که طلا با توجه به اینکه فلزی خنثی است و اثرات کوتاه مدت و یا بلند مدت بر روی سلامت انسان برای آن گزارش نشده است (۱۴) برای تزریق داخل توموری و یا درون رگی انتخاب شود. بر اساس نتایج حاصله به کارگیری نانوذرات با اعداد اتمی کوچکتر نظیر آهن ( $Z=26$ ) و تیتانیوم ( $Z=22$ )

### منابع

- 1-Steel GG. Basic clinical radiobiology. 3rd ed. London: Arnold; 2002.
- 2-Khan FM. The physics of radiation therapy. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- 3- Rose JH, Norman A, Ingram M, Aoki C, Solberg T, Mesa A. First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45(5):1127-32.
- 4-Herold DM, Das IJ, Stobbe CC, Iyer RV, Chapman JD. Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement. Int J Radiat Biol 2000;76(10):1357-64.
- 5- Santos Mello R, Callisen H, Winter J, Kagan AR, Norman A. Radiation dose enhancement in tumors with iodine. Med Phys 1983;10(1):75-8.

- 6-Cho SH. Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study. *Phys Med Biol* 2005;50(15):N163-73.
- 7-Hainfeld JF, Dilmanian FA, Slatkin DN, Smilowitz HM. Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *J Pharm Pharmacol* 2008;60(8):977-85.
- 8-Sakamoto JH, Smith BR, Xie B, Rokhlin SI, Lee SC, Ferrari M. The molecular analysis of breast cancer utilizing targeted nanoparticle based ultrasound contrast agents. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4(6):627-36.
- 9-Bullis K. Remotely activated nanoparticles destroy cancer. *Technology Review* 2007. Available From: <http://www.technologyreview.com/Nanotech/17956/>. Accessed November 25, 2007.
- 10-Sullivan DC, Ferrari M. Nanotechnology and tumor imaging: seizing an opportunity. *Mol Imaging* 2004;3(4):364-9.
- 11-Zheng Y, Sanche L. Gold nanoparticles enhance DNA damage induced by anti-cancer drugs and radiation. *Radiat Res* 2009;172(1):114-9.
- 12-Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 2004;49(18): N309-15.
- 13-Zhang SX, Gao J, Buchholz TA, Wang Z, Salehpour MR, Drezek RA, et al. Quantifying tumor-selective radiation dose enhancements using gold nanoparticles: a monte carlo simulation study. *Biomed Microdevices* 2009;11(4):925-33.
- 14-Cho SH, Jones BL, Krishnan S. The dosimetric feasibility of gold nanoparticle-aided radiation therapy (GNRT) via brachytherapy using low-energy gamma-/x-ray sources. *Phys Med Biol* 2009;54(16):4889-905.
- 15-Van den Heuvel F, Locquet JP, Nuyts S. Beam energy considerations for gold nano-particle enhanced radiation treatment. *Phys Med Biol* 2010;55(16):4509-20.
- 16-Gual MR, Caridad M, Cardona A, Landy Y, González C, García JR. Use of nanoparticles in brachytherapy-an alternative for enhancing doses in cancer treatment. *Proceedings of the International Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*; 2009 September 7 - 12; Munich, Germany.
- 17- Karaiskos P, Angelopoulos A, Sakelliou L, Sandilos P, Antypas C, Vlachos L, et al. Monte Carlo and TLD dosimetry of an <sup>192</sup>Ir high dose-rate brachytherapy source. *Med Phys* 1998;25(10): 1975-84.
- 18- Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004;31(3):633-74.
- 19-Baltas D, Karaiskos P, Papagiannis P, Sakelliou L, Loeffler E, Zamboglou N. Beta versus gamma dosimetry close to Ir-192 brachytherapy sources. *Med Phys* 2001;28(9):1875-82.
- 20- Jones BL, Krishnan S, Cho SH. Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations. *Med Phys*. 2010;37(7):3809-16.

## Dose Enhancement Due to Injection of $^{79}\text{Au}$ , $^{64}\text{Ga}$ , $^{26}\text{Fe}$ and $^{22}\text{Ti}$ Nanoparticles into Tumor During HDR- $^{192}\text{Ir}$ Brachytherapy Treatment: Monte Carlo Study

Mansour Zabihzadeh<sup>1\*</sup>, Seyedeh Sahar Arefian<sup>2</sup>, Nasim Shams<sup>3</sup>

1-Associate Professor of Medical Physics.

2-MSc student of Medical Physics.

3-Assistant Professor of Density.

1,2-Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3-Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Density, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

\*Corresponding author:

Mansour Zabihzadeh; Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Jundishapur

University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +989125032283

Emai:zabihzadeh@ajums.ac.ir

### Abstract

**Background and Objective:** On the base of photon interactions with material, increase of atomic number and decrease of emitted photon energy increases photoelectric absorption. In the current study, the dose enhancement factor (DEF) of loaded tumor with nanoparticles (NPs) was studied using  $^{192}\text{Ir}$  HDR brachytherapy source.

**Subjects and Methods:** Monte Carlo calculations were performed with MCNP4C code to determine the DEF from  $^{192}\text{Ir}$  source. The NPs-water mixture model was simulated. Uniform distribution of NPs into the tumor volume located 1.5 cm from center of source centered in the water phantom with 7, 18 and 30 mgr/gr concentrations of  $^{79}\text{Au}$ ,  $^{64}\text{Ga}$ ,  $^{26}\text{Fe}$  and  $^{22}\text{Ti}$ , was considered.

**Result:** DEF of 1.049, 1.122, 1.201 and 1.033, 1.083 and 1.136 were estimated for  $^{79}\text{Au}$  and  $^{64}\text{Gd}$  with concentrations of 7, 18 and 30 mgr/gr, respectively. Increasing of tumor doses was not significant due to loading of  $^{26}\text{Fe}$  and  $^{22}\text{Ti}$ . Increase the radial distance of source from the tumor (from 1.5 to 5 cm) increases the DEF (up to 22.3%).

**Conclusion:** Our data predicate that loading of tumor with high-Z NPs such as gold NPs increase the absorbed dose of tumor irradiated to  $^{192}\text{Ir}$  HDR brachytherapy source due to increase of photoelectric interactions. Increase of atomic number and concentration of NPs and radial distance of tumor from the source increase DEF. Loading of the tumor volume with NPs during radiation therapy improves therapeutic ratio.

**Keywords:** Dose enhancement factor,  $^{192}\text{Ir}$  brachytherapy source, Monte Carlo simulation, Nanoparticles.

Please cite this paper as:

Zabihzadeh M, Arefian SS, Shams N. Dose Enhancement Due to Injection of  $^{79}\text{Au}$ ,  $^{64}\text{Ga}$ ,  $^{26}\text{Fe}$  and  $^{22}\text{Ti}$  nanoparticles into Tumor During HDR-  $^{192}\text{Ir}$  Brachytherapy Treatment: Monte Carlo Study. Jundishapur Sci Med J 2013;12(3):313-324

Received: Dec 23, 2012

Revised: Feb 6, 2013

Accepted: Feb 11, 2013