



ارزیابی دز جذبی ذرات پروتون و نوترون در تومور و بافت سالم کبد در پروتون درمانی با روش مونت کارلو

سیده زهرا مؤیدیان^۱، علیرضا کریمیان^{۲*} و محمدحسن علامت‌ساز^۱

۱ گروه هسته‌ای، دانشکده فیزیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان

۲ گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان

پست الکترونیکی: karimian@eng.ui.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۹/۳۰؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۰/۰۶/۱۳)

چکیده

یکی از بهترین روش‌های درمان سرطان کبد پروتون درمانی است. در این تحقیق اجزای اصلی دستگاه پروتون درمانی با سیستم پراکندگی منفعل شامل چرخ تعدیل برد، پراکنده‌ساز شکل یافته و موازی سازها شبیه‌سازی شده‌است. سپس با شبیه‌سازی پروتون درمانی تومور کبد، مقدار دز جذبی پروتون در بافت سالم کبد و تومورها به دست آمده‌است. همچنین دز جذبی ناشی از نوترون ثانویه که خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه را افزایش می‌دهد، محاسبه شد. به این منظور، با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت کارلو و کد MCNPX، فانتوم MIRD در مقابل خروجی دستگاه پروتون درمانی قرار گرفت و دز جذبی بافت سالم و سرطانی کبد محاسبه شد. در شبیه‌سازی برای درمان تومور در عمق ۱۱ سانتی‌متر و با انرژی چشمه ۲۰۰ مگاالکترون‌ولت، مقدار دز جذبی پروتون در ناحیه توموری $3/32 \times 10^{-12}$ Gy/particle به دست آمده‌است، که حدود ۷/۲۶ برابر دز پروتون جذب شده در بافت سالم کبد است. این نسبت نشان می‌دهد که تومور دز بالایی جذب می‌کند در حالی که بافت سالم کمترین دز را دریافت می‌کند. در ادامه، روند مشابهی جهت اندازه‌گیری دز جذبی، برای توموری در عمق ۶ سانتی‌متر از سطح کبد و با انرژی چشمه ۱۸۰ مگاالکترون‌ولت انجام شد. طبق نتایج، دز جذب شده ناشی از پروتون در تومور با عمق ۶ سانتی‌متر $1/94 \times 10^{-12}$ Gy/particle محاسبه شد که ۹ برابر دز جذب شده در بافت سالم کبد است. همچنین بیشترین دز نوترون جذب شده در بافت سالم کبد از مرتبه 10^{-14} Sv است که در مقابل اثرات درمانی پروتون درمانی، قابل صرف‌نظر کردن است.

واژه‌های کلیدی: پروتون درمانی، سرطان کبد، دزسنجی

۱. مقدمه

درمانی با شدت مدوله شده، توموتراپی و پروتون درمانی اشاره کرد. گرچه روش‌های درمانی معمول، تأثیر مثبت متوسطی بر کنترل موضعی تومور دارند، اما عوارض جانبی و طول عمر کوتاه بیمار پس از درمان، به کارگیری پروتون درمانی را ضروری می‌سازد.

به منظور درمان سرطان کبد از روش‌های مبتنی بر تابش و روش‌های غیر مبتنی بر تابش استفاده می‌شود. از جمله روش‌های درمان می‌توان به جراحی، انجماد سلول‌های سرطانی، کموامولاسیون، براکی تراپی، چاقوی گاما، پرتو

همچنین بررسی دز ثانویه ناشی از برهم کنش پروتون با بافت بدن و اجزای دستگاه از اهمیت زیادی برخوردار است. پروتون در اثر برهم‌کنش هسته‌ای با ماده هدف، ذرات ثانویه مانند نوترون و پروتون ثانویه، دوترون، تریتم، هلیوم ۳، ذرات آلفا و پرتو گاما تولید می‌کند. واکنش‌هایی که منجر به تولید نوترون و پروتون ثانویه و نیز ذرات آلفا می‌شوند، محتمل‌ترین واکنش‌ها هستند [۳]. میزان دز نوترون ثانویه به عواملی نظیر نوع دستگاه پروتون درمانی و مواد به کاررفته در اجزای آنها، قطر میدان، قطر روزنه، انرژی پرتو فرودی، پهنای SOBP و قطر تومور، عمق تومور و نوع فانتوم به کاررفته بستگی دارد.

در سال ۲۰۱۹، چادا و همکاران، نتایج پروتون درمانی در ۴۶ بیمار مبتلا به تومور کبد با قطر متوسط ۶ سانتیمتر را بررسی کردند. این بیماران در سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۰۷ مورد درمان قرار گرفتند. ۲۲ درصد این بیماران، چند تومور و ۲۸ درصد دچار ترومبوز عروقی بودند. این بیماران دز متوسط ۹۷/۲ گری را در ۱۵ جلسه درمانی دریافت کردند. در این پژوهش، متوسط نرخ بقای عمومی بیماران ۳۰/۷ ماه و میزان متوسط کنترل موضعی تومور در طول ۲ سال، ۸۲٪ گزارش شده است. در بیمارانی که دز درمانی کمتر از ۹۰ گری دریافت کردند، نرخ بقای عمومی ۱۵/۸ ماه و میزان کنترل موضعی تومور در طول ۲ سال، ۶۳٪ گزارش شده است. همچنین بیمارانی که در طی پروتون درمانی دز درمانی بیشتر از ۹۰ گری دریافت کردند، نرخ بقای عمومی ۴۹/۹ ماه و میزان کنترل موضعی تومور ۹۲٪ به دست آمده است. مقایسه این مقادیر ثابت می‌کند، در بیمارانی که دز درمانی بیش از ۹۰ گری دریافت کرده اند، میزان کنترل موضعی تومور و نرخ بقای عمومی بیشتر است [۴].

کیم و همکاران در سال ۲۰۱۱ مقدار تجربی دز ثانویه ناشی از درمان با دستگاه فوتون درمانی با شدت مدوله شده و دستگاه پروتون درمانی را مقایسه کردند. به این منظور فانتوم بیمار در مقابل دستگاه پروتون درمانی قرار گرفته و دز جذبی پروتون و نوترون به وسیله آشکارسازهای گازی اندازه‌گیری شده است. در نهایت با مقایسه دز نوترون ثانویه ناشی از پروتون درمانی و دز فوتون ثانویه ناشی از فوتون درمانی، نشان داده شده است که

از جمله مزایای پروتون درمانی نسبت به سایر روش‌ها، وجود قله براگ در منحنی عمق - دز پروتون و داشتن برد کوتاه در ماده هدف است. فوتون پس از واگذاری بخش عمده‌ای از انرژی خود در نواحی سطحی پوست، به نواحی عمیق‌تر نفوذ می‌کند. سپس میزان دز جذبی ناشی از آن به صورت نمایی کاهش می‌یابد اما ضمن حرکت پروتون در ماده هرچقدر که کندتر می‌شود، مقدار انرژی واگذار شده در بافت به‌ازای واحد طول مسیر بیشتر می‌شود. این ویژگی پرتو پروتون باعث واگذاری دز بیشینه در عمق مشخصی به نام مکان قله براگ می‌شود. لذا، با وجود انرژی بالا، آسیب جانبی بسیار کمی به بافت‌های مجاور تومور وارد می‌کند و میزان دز جذبی در بافت سالم نسبت به سایر روش‌های مبتنی بر تابش مانند IMRT (Intensity-modulated radiation therapy) بسیار کمتر است [۱].

در سال‌های اخیر، ساخت و تجهیز مرکز یون درمانی در ایران مورد توجه قرار گرفته است. "مرکز ملی یون درمانی ایران"، نخستین مرکز ملی یون درمانی غرب آسیا با امکان درمان قطعی برخی از سرطان‌ها است که نمونه آن فقط در ۶ کشور وجود دارد و ایران هفتمین کشور صاحب چنین مرکزی برای درمان سرطان در جهان خواهد بود. هدف از تأسیس این مرکز، درمان قطعی برخی از سرطان‌ها با استفاده از پرتودهی با سیستم سنکروترون است که یکی از مدرن‌ترین روش‌های موجود در جهان برای درمان سرطان به حساب می‌آید. در این روش کم‌عارضه که کمترین آسیب را به اندام‌های سالم بدن انسان می‌رساند، پروتون‌های پرسرعت تولید شده به سمت توده سرطانی پرتاب شده و توده‌های سرطانی را از بین می‌برند [۲]. با وجود این برتری‌ها، پروتون درمانی نیز مانند سایر روش‌های درمانی معیایی دارد. در این روش درمانی نیز مقدار کمی دز پرتو به بافت سالم اطراف تومور می‌رسد. همچنین وابستگی زیاد درمان به صحت ناحیه با توزیع دز یکنواخت (SOBP)^۱ و هزینه بالای درمان از دیگر معایب این روش محسوب می‌شود.

۱. Spread Out Bragg Peak (SOBP)

چرخ تعدیل برد به کار رفته در این دستگاه، پله‌هایی با ضخامت‌های مختلف از جنس سرب و پلکسی گلاس دارد. سرعت گردش این چرخ، ۴۰۰ دور بر دقیقه بوده و در هر بار چرخش، الگوی تعدیل برد، ۶ بار تکرار می‌شود. با گردش چرخ، این گام‌ها به صورت متوالی مورد تابش قرار می‌گیرند. همچنین پهنای زاویه‌ای مربوط به هر گام، تعداد پروتون‌هایی که به آن برخورد می‌کند و در نتیجه وزن هر گام را در SOBP تعیین می‌کند. بدین ترتیب با افزایش ضخامت گام‌ها، هم‌زمان با کوچک‌تر شدن پهنای زاویه‌ای آنها، سطح هموار SOBP ایجاد می‌شود.

در این شبیه‌سازی، ناحیه داخلی پراکنده‌ساز به صورت قرص‌هایی از جنس سرب با ضخامت متفاوت، طراحی شده است. همچنین ناحیه خارجی پراکنده‌ساز به صورت حلقه‌هایی از جنس پلکسی گلاس شبیه‌سازی شده است که ضخامت هر حلقه با توجه به شعاع آن، تعیین می‌شود. این سیستم قادر است ۳ میدان با اندازه‌هایی برابر $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ، 18×18 و 25×25 ایجاد کند. برای ایجاد هر کدام از این میدان‌ها می‌توان از پراکنده‌ساز مشابه استفاده کرد [۷].

در ادامه به منظور کاهش عبور نوترون‌های ثانویه، حفاظی حلقوی از جنس مس در ناحیه خارجی پراکنده‌ساز طراحی شده است. همچنین برای کاهش اثرات ناشی از دزهای ثانویه در بدن بیمار، در مسیر پرتو، موازی سازهایی با ضخامت‌های مختلف قرار می‌گیرد [۸]. اولین موازی ساز با ضخامت ۷ سانتی‌متر پس از پراکنده‌ساز شکل یافته و موازی ساز دوم ضخامت ۱۲ سانتی‌متر دارد. سپس موازی ساز سوم با ضخامت ۶ سانتی‌متر پس از موازی ساز دوم قرار می‌گیرد. همچنین موازی ساز نهایی با ضخامت ۶ سانتی‌متر پس از موازی ساز سوم قرار دارد.

در این شبیه‌سازی، هر موازی ساز با ابعاد سطح مقطع داخلی و خارجی 20×20 و 30×30 سانتی‌متر مربع در نظر گرفته شده است. همچنین برای تنظیم دقیق برد باریکه پروتون و انطباق آن با محل قرار گرفتن تومور، تغییر دهنده برد به صورت متوازی السطوح مستطیلی از جنس پلکسی گلاس شبیه‌سازی

دز ثانویه ناشی از درمان با دستگاه پروتون درمانی بسیار کمتر از دز ثانویه ناشی از درمان با IMRT است [۵].

همچنین تدی و همکاران در سال ۲۰۰۹ با استفاده از تصاویر CT اسکن مربوط به بیمار مبتلا به سرطان کبد، فانتوم بیمار را طراحی کردند. سپس با توجه به حجم هدف درمانی، طرح درمان مناسب شامل دو پرتو پروتون با انرژی مختلف توسط کامپیوتر ارائه شده و شبیه‌سازی درمان با پروتون انجام شده است. در نهایت دز معادل نوترون ناشی از درمان با پروتون درمانی در کبد و برخی اندام‌های مجاور آن محاسبه شده است. همچنین با در نظر گرفتن ضریب بافت برای هر اندام، دز جذبی مؤثر نوترون در هر بافت گزارش شده است [۶].

در این پژوهش به دلیل اهمیت اندازه‌گیری دز پروتون و نوترون ثانویه در پروتون درمانی، دستگاه پروتون درمانی ساخته شده توسط شرکت هیتاچی شامل چرخ تعدیل برد، پراکنده‌ساز شکل یافته، تغییر دهنده برد و موازی سازها طراحی شده است. سپس شبیه‌سازی درمان برای تومورهای کبد انجام شده و دز پروتون و نوترون جذب شده در تومور و بافت سالم کبد محاسبه شده است.

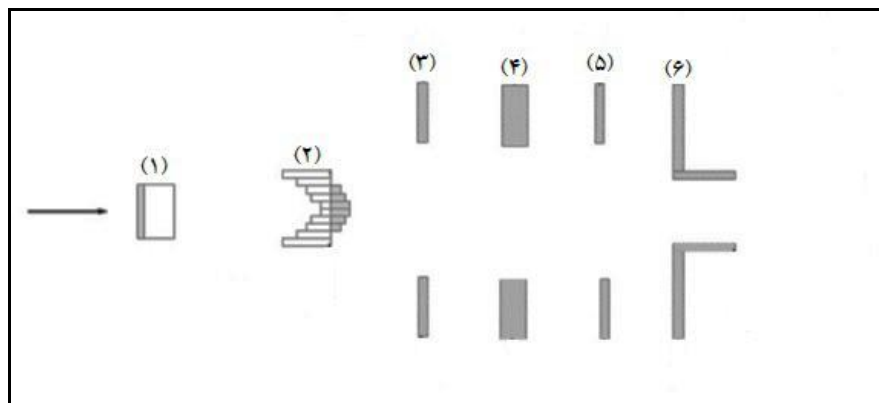
۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. شبیه‌سازی دستگاه پروتون درمانی

دستگاه پروتون درمانی که در این پژوهش شبیه‌سازی شده است، ساخت شرکت هیتاچی بوده و در مرکز درمانی اندرسون برای درمان بیماران مبتلا به سرطان به کار می‌رود.

این دستگاه پروتون درمانی شامل اجزایی نظیر پنجره خلأ، چرخ تعدیل برد، پراکنده‌ساز شکل یافته، تغییر دهنده برد، موازی سازهای سه‌گانه، ماینورها، موازی ساز نهایی و روزنه می‌باشد (شکل ۱).

شتابدهنده به کاررفته در این سیستم، سنکروترون 250 MeV است. برد پروتون تولید شده در این شتابدهنده در آب برابر 238 g/cm^2 است. می‌توان از این شتابدهنده ۸ انرژی مختلف استخراج کرد که برای درمان تومورهایی با عمق متفاوت به کار می‌رود.



شکل ۱. طرح کلی دستگاه پروتون درمانی: (۱) چرخ تعدیل برد، (۲) پراکنده ساز شکل یافته و (۳-۶) موازی سازها [۸].

در این شبیه سازی از فانتوم (Medical Internal Radiation Dose) در این شبیه سازی استفاده شده است. در این فانتوم حجم کبد به صورت حجم محصور بین یک بیضی گون، یک صفحه تخت مورب و دو صفحه عمود بر محور z، تعریف شده است. سپس تومورهایی با قطر تقریبی ۵ سانتی متر در آن جایگزین شده است.

تومورهای کروی، از جنس بافت کبد طراحی شده و در فاصله تقریبی ۱۱ و ۶ سانتی متر از سطح کبد، در نظر گرفته شده اند (شکل ۲).

۳. بررسی منحنی عمق - دز پروتون در ناحیه SOBP

با ترکیب قله های براگ که در جهت عمق جابه جا شده اند و دادن وزن مناسب به آنها، ناحیه ای با توزیع دز یکنواخت یا "SOBP" ایجاد می شود. گستره ناحیه با دز یکنواخت، بسته به ابعاد تومور، با تغییر تعداد قله های اولیه تحویل داده شده، تغییر می کند [۱۰]. ایجاد SOBP به این روش، "تعدیل برد" نام دارد. از آنجا که قطر تومور شبیه سازی شده در این پژوهش ۵ سانتی متر می باشد، لازم است ۸ گام از چرخ تعدیل برد در مسیر پروتون شبیه سازی شود.

محاسبه وزن هر گام از چرخ تعدیل برد بر پایه رابطه توانی برد و انرژی پروتون قرار دارد.

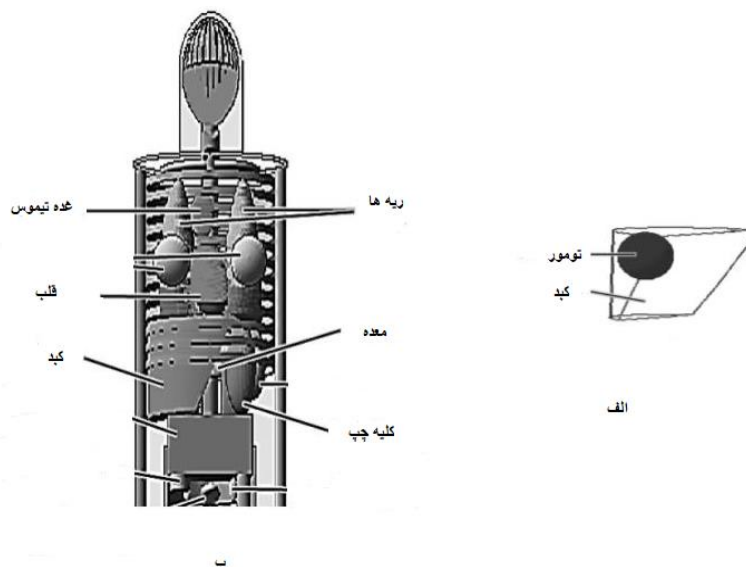
$$R = \alpha E^p, \quad (1)$$

در این رابطه، E انرژی پروتون و R برد پروتون و $p = 1/77$

شده و پس از موازی ساز قرار می گیرد. در نهایت، لوله خروجی پروتون قرار می گیرد که از جنس مس ساخته شده و بسته به قطر روزنه، اندازه متفاوتی دارد. مشخصات چشمه تعریف شده در این پژوهش، براساس چشمه موجود در مرکز درمانی اندرسون است. توزیع فضایی چشمه پروتون، به وسیله دو تابع توزیع گوسی که مقدار پهنا در نصف مقدار بیشینه 1 (FWHM) آن، در جهت محور y برابر ۰/۵۴ سانتی متر و در جهت محور z برابر ۱/۲۲ سانتی متر می باشد، توصیف می شود. سپس یک سلول مخصوص با شعاع ۳ سانتی متر برای محدود کردن مکان آغازین تولید ذرات چشمه تعریف شده است. همچنین توزیع انرژی چشمه به صورت تابع توزیع گوسی با مقدار میانگین ۲۰۰ و ۱۸۰ مگا الکترون ولت و پهنای $\sigma = 0.2$ توصیف می شود.

برای پوشش هدف، ۸ گام از چرخ تعدیل برد در مسیر پروتون شبیه سازی شده است. در هر شبیه سازی با ترابرد ۱۰۷ ذره، یکی از گام های چرخ تعدیل برد در مقابل باریکه پروتون قرار می گیرد. سپس نتایج حاصل از شبیه سازی مربوط به گام های مختلف، با در نظر گرفتن ضریب وزنی مناسب با یکدیگر جمع می شوند. در این شبیه سازی، برای انرژی های بین ۱-۱۵۰ مگا الکترون ولت از کتابخانه سطح مقطع های برهم کنش هسته ای موجود در کد MCNPX استفاده شده است. برای انرژی های بیشتر از ۱۵۰ مگا الکترون ولت، برای هسته ها و پایون ها از مدل برتینی و برای سایر ذرات از مدل ایزابل بهره گیری شده است.

۱. Full Width at Half Maximum (FWHM)



شکل ۲. (الف) تصویر کبد در فانتوم MIRD و تومور کروی در آن و (ب) تصویری از فانتوم MIRD مورد استفاده در این تحقیق [۹].

$$\begin{cases} 1 - \left(1 - \frac{1}{2n}\right)^{\left(\frac{1}{p}\right)} & k = 0 \\ \left[1 - \frac{1}{n}\left(k - \frac{1}{2}\right)\right]^{\frac{1}{p}} - \left[1 - \frac{1}{n}\left(k + \frac{1}{2}\right)\right]^{\frac{1}{p}} & k = 1, \dots, n-1 \\ \left(\frac{1}{2n}\right)^{\frac{1}{p}} & k = n \end{cases}$$

طبق روابط بالا وزن پرتوها به ظاهر به χ و E_0 بستگی ندارند، اما این بستگی غیرمستقیم در رابطه توانی انرژی و برد که شامل ضریب P است، ظاهر شده است [۱۱].

برای ایجاد ناحیه‌ای با دز یکنواخت، مقدار ضریب P با توجه به مقدار E_0 و χ به صورت دقیق‌تر تعیین شده است (جدول ۱).

از آنجا که قطر تومور شبیه‌سازی شده ۵ سانتی‌متر است، برای ایجاد ناحیه‌ای با دز یکنواخت، ۸ گام از چرخ تعدیل برد در مسیر پرتو پروتون شبیه‌سازی می‌شود. برای محاسبه وزن ۸ گام اول، از رابطه (۳) استفاده می‌کنیم. برای تعیین P مناسب برای چشمه با انرژی ۲۰۰ مگاالکترون ولت و پهنای ۵ سانتی‌متری SOBP، ابتدا χ را مشخص می‌کنیم. طبق رابطه (۱)، چنانچه E_0 را برابر ۲۰۰ الکترون ولت فرض کنیم، برد پرتو پروتون، ۲۶/۰۱۶۳ سانتی‌متر به دست می‌آید. همچنین از آنجا که پهنای ناحیه SOBP برابر χR می‌باشد، لذا از تقسیم پهنای این ناحیه بر برد پرتو پروتون، مقدار χ تقریباً برابر ۲۰٪

۰/۰۰۲۲ $\alpha = 0$ برد پروتون با انرژی بیشینه E_0 برابر با R_0 است. چنانچه نسبت پهنای ناحیه SOBP به برد بیشینه (R_0) ، برابر χ تعریف شود، پهنای ناحیه با دز یکنواخت یا SOBP، کسری از برد بیشینه و برابر $R_0 \chi$ است. ناحیه SOBP از عمق $(\chi - R_0)$ تا عمق R_0 ادامه دارد. بنابراین، چنانچه SOBP به n بازه مساوی تقسیم شود، برای ایجاد ناحیه‌ای با دز یکنواخت می‌بایست، ذرات پروتون که هر یک بردی برابر با انتهای هر یک از این بازه‌ها دارند به کار گرفته شوند. هر بازه، وزنی معادل ω_k دارد $(k=0, 1, \dots, n)$.

بنابراین برد هر یک از پرتوهای سازنده ناحیه SOBP از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$r_k = \left[1 - \left(1 - \frac{k}{n}\right)x\right] R_0, \quad (2)$$

در نهایت، ضریب وزنی پرتو پروتون با برد r_k در ایجاد ناحیه SOBP به این صورت محاسبه می‌شود:

$$\omega_k = \quad (3)$$

به دست می‌آید. در نهایت با توجه به جدول ۱، مقدار P در انرژی ۲۰۰ مگاالکترون ولت و $\chi = 20\%$ برابر ۱/۳۷ تعیین می‌شود. جدول ۱. مقادیر p با توجه به انرژی و مقدار χ [۱۱].

با جایگذاری مقدار P در رابطه (۳)، وزن مربوط به هر گام از چرخ تعدیل برد به دست می‌آید (جدول ۲). در ادامه، برای پیدا کردن وزن هرگام از چرخ تعدیل برد

$\chi = 40\%$	$\chi = 35\%$	$\chi = 30\%$	$\chi = 25\%$	$\chi = 20\%$	$\chi = 15\%$	بیشینه انرژی $E_0(\text{MeV})$
۱/۳۵	۱/۳۶	۱/۳۷	۱/۳۹	۱/۴۰	۱/۴۳	۱۵۰
۱/۳۰	۱/۳۲	۱/۳۳	۱/۳۴	۱/۳۷	۱/۴۰	۲۰۰
۱/۲۴	۱/۲۶	۱/۲۷	۱/۲۹	۱/۳۲	۱/۳۴	۲۵۰

جدول ۲. وزن گام‌های چرخ تعدیل برد برای انرژی ۲۰۰ MeV.

وزن هر گام برای SOBP = ۵ cm	
۰/۴۷۲۹۰	۱ گام
۰/۱۶۳۳۷	۲ گام
۰/۰۹۴۱۳	۳ گام
۰/۰۶۹۴۹	۴ گام
۰/۰۵۶۱۸	۵ گام
۰/۰۴۷۶۸	۶ گام
۰/۰۴۱۷۱	۷ گام
۰/۰۳۷۲۶	۸ گام

به منظور بررسی منحنی عمق-دز پروتون در ناحیه SOBP، استوانه‌ای از جنس بافت نرم به شعاع ۲/۶ سانتی‌متر، در مقابل دستگاه پروتون درمانی، طراحی شد. سپس شبیه‌سازی درمان با پروتون ۲۰۰ مگاالکترون ولت، برای هریک از ۸ گام اول چرخ تعدیل برد انجام شد و منحنی عمق-دز پروتون مربوط به هر گام رسم شد. در نهایت نمودار دز جذب شده در ناحیه SOBP برحسب عمق نفوذ پروتون از مجموع وزنی نمودار عمق-دز ۸ گام اول چرخ تعدیل برد به دست آمد.

در پروتون درمانی نوترون‌های ثانویه از برهم‌کنش هسته‌ای پروتون با هدف ایجاد می‌شوند. برای هرگام از چرخ تعدیل برد، دز معادل ناشی از نوترون‌های ثانویه با انرژی خاص به ازای یک پروتون ورودی از حاصل ضرب شار نوترون در ضریب تبدیل

برای پروتون پروتون با انرژی ۱۸۰ مگاالکترون ولت، همین فرایند را تکرار می‌کنیم. طبق رابطه (۱)، برد پروتون پروتون با انرژی ۱۸۰ مگاالکترون ولت تقریباً برابر ۲۱/۵۹ سانتی‌متر است، لذا مقدار χ برابر ۲۳٪ است. با توجه به مقدار χ ، مقدار P با تقریب خوبی برابر ۱/۳۷ در نظر گرفته شده و وزن گام‌های چرخ تعدیل برد برای پروتون‌ها با انرژی ۱۸۰ مگاالکترون ولت به صورت زیر به دست می‌آید (جدول ۳).

دز پروتون جذب شده در تومور از رابطه (۴) به دست می‌آید.

$$\left(\frac{D(z)}{p}\right)_{tot}^m = \sum_{j=1}^n \omega_j^m \cdot \left(\frac{D(z)}{p}\right)_j \quad (4)$$

در این رابطه n تعداد گام‌ها و ω_j^m ضریب وزنی مربوط به گام jام در ایجاد ناحیه‌ای با دز یکنواخت و پهنای m است و درصدی از شار کل را نشان می‌دهد که از گام jام عبور می‌کند.

$$\frac{H(E_i)}{P} = h_{\phi}(E_i) \cdot \left(\frac{\Phi_{E_i}}{P}\right) \cdot dE_i, \quad (5)$$

$$\frac{H}{P} = \sum_{i=1}^k \left(\frac{H(E_i)}{P}\right),$$

شار به دز آن انرژی به دست می آید. همچنین برای هر گام، دز معادل کل ناشی از نوترون های ثانویه با انرژی های مختلف برابر با مجموع دز معادل نوترون در هر بازه انرژی است [۱۲].
جدول ۳. وزن گام های چرخ تعدیل برد برای انرژی ۱۸۰ MeV

وزن هر گام برای SOBP = ۵ cm	
۰/۴۷۲۹۴	گام ۱
۰/۱۶۳۳۶	گام ۲
۰/۰۹۴۱۳	گام ۳
۰/۰۶۹۴۸	گام ۴
۰/۰۵۶۱۸	گام ۵
۰/۰۴۷۶۸	گام ۶
۰/۰۴۱۷۱	گام ۷
۰/۰۳۷۲۵	گام ۸

سطح کبد با پرتو پروتون ۱۸۰ مگا الکترون ولت تعیین شده است. برای تعیین دز پروتون جذب شده در ناحیه توموری، پس از شبیه سازی کامل اجزاء دستگاه پروتون درمانی، فانتوم MIRD در مرکز تابش پرتو و در مقابل دستگاه قرار داده شده است. سپس تومورهایی در عمق های ۱۱ و ۶ سانتی متر در معرض تابش قرار گرفته و دز جذبی در ناحیه توموری و بافت سالم کبد، تعیین شده است.

در پروتون درمانی، نوترون های ثانویه از برهم کنش هسته ای پروتون با هدف ایجاد می شود. در این پژوهش دز معادل نوترون جذب شده در ناحیه توموری و بافت سالم کبد، برای هر گام از چرخ تعدیل برد محاسبه شده و سپس دز نوترون جذب شده در تومور از مجموع این مقادیر به دست آمده است.

۵. نتایج

۵.۱. بررسی منحنی عمق- دز پروتون در ناحیه SOBP

برد پرتو ۲۰۰ MeV به کار رفته در این شبیه سازی، در آب حدود ۲۶ cm است لذا برای تنظیم مکان قله براگ پرتو و انطباق برد باریکه پروتون با مکان قرارگیری تومور، از تغییر دهنده برد با ضخامت معین استفاده می شود. از آنجا که در پروتون درمانی، برد باریکه پروتون اولیه باید

Ei انرژی میانگین نوترون و dEi پهنای انرژی یا بازه انرژی مربوط به نوترون است. در محاسبات دزسنجی با کد MCNPX، دز معادل نوترون از حاصل ضرب شار نوترون در ضریب تبدیل شار به دز به دست می آید.

۴. محاسبه دز پروتون و نوترون جذب شده در تومور

چشمه شبیه سازی شده در این پژوهش، پرتو پروتون با انرژی ۲۰۰ مگا الکترون ولت تولید می کند. برد این پرتو در آب، حدود ۲۶ سانتی متر است که از عمق تومور در کبد که حدود ۱۱ سانتی متر است، بیشتر است.

برای تعیین ضخامت مناسب تغییر دهنده برد، در داخل کبد و در مکانی که عمیق ترین و دورترین بخش تومور در آن قرار می گیرد، استوانه ای فرضی از جنس بافت کبد با ضخامت و شعاع ۱ سانتی متر طراحی شده است. سپس شبیه سازی درمان با ترا برد ۱۰۷ ذره و برای ضخامت های مختلف تغییر دهنده برد انجام شده است و دز پروتون جذب شده در این استوانه محاسبه شده است. سپس مناسب ترین ضخامت برای تغییر دهنده برد، که با به کارگیری آن دز پروتون جذب شده در استوانه به بیشترین مقدار خود می رسد، تعیین می شود. همچنین در ادامه ضخامت مناسب تغییر دهنده برد برای درمان تومور در عمق ۶ سانتی متر از

استوانه‌ای از جنس بافت نرم قرار گرفته است. سپس شبیه‌سازی درمان برای ۸ گام اول چرخ تعدیل برد انجام شده است و منحنی عمق-دز در ناحیه SOBP، از برهم‌نهی نمودارهای عمق-دز پروتون مربوط به گام‌های مختلف رسم شده است (شکل ۴). نمودار نشان می‌دهد که از برهم‌نهی منحنی عمق-دز ۸ گام اول چرخ تعدیل برد، ناحیه ای با دز یکنواخت با عرض حدود ۵ سانتی‌متر ایجاد می‌شود. چنانچه تومور در این محدوده مکانی قرار گیرد، دز یکنواخت بالایی دریافت خواهد کرد.

۵. ۲. محاسبه دز پروتون جذب شده در تومور

پس از تأیید صحت شبیه‌سازی دستگاه پروتون درمانی در ایجاد ناحیه‌ای با دز ثابت، شبیه‌سازی درمان تومور کروی در عمق ۱۱ سانتی‌متر از سطح کبد و برای چشمه با تابع انرژی گوسی و انرژی متوسط ۲۰۰ مگاالکترون ولت انجام شد و دز پروتون جذب شده در ناحیه تومور، محاسبه شده است.

در هر مرحله، شبیه‌سازی درمان تومور برای هر یک از ۸ گام چرخ تعدیل برد انجام شد و دز پروتون جذب شده در تومور و بافت سالم کبد در هر مرحله به دست آمد. در نهایت دز جذبی پروتون در ناحیه توموری و بافت سالم کبد، از مجموع دز جذب شده در مراحل ۸ گانه به دست آمد. طبق نتایج شکل ۵، دز جذبی پروتون در بافت سالم کبد با حجم حدود ۱۸۰۰ سانتی‌متر مکعب، برابر $10^{-13} \text{ Gy/particle} \times 4/57$ و در تومور با حجم تقریبی ۷۳ سانتی‌متر مکعب برابر $10^{-12} \text{ Gy/particle} \times 3/32$ است.

مقایسه این مقادیر نشان می‌دهد که نسبت دز پروتون جذب شده در تومور در عمق ۱۱ سانتی‌متر به دز جذب شده در بافت سالم کبد برابر ۷/۲۶ بوده و باریکه پروتون پس از عبور از دستگاه پروتون درمانی به خوبی با مکان و ابعاد تومور، تطبیق داده شده است. همچنین انطباق دقیق ناحیه SOBP تولید شده با شبیه‌سازی ۸ گام اول چرخ تعدیل برد با تومور، دز پروتون جذب شده در بافت سالم کبد را به کمترین مقدار ممکن رسانده است. در ادامه با شبیه‌سازی هر یک از ۸ گام چرخ تعدیل برد، دز پروتون جذب شده در تومور و بافت سالم کبد برای

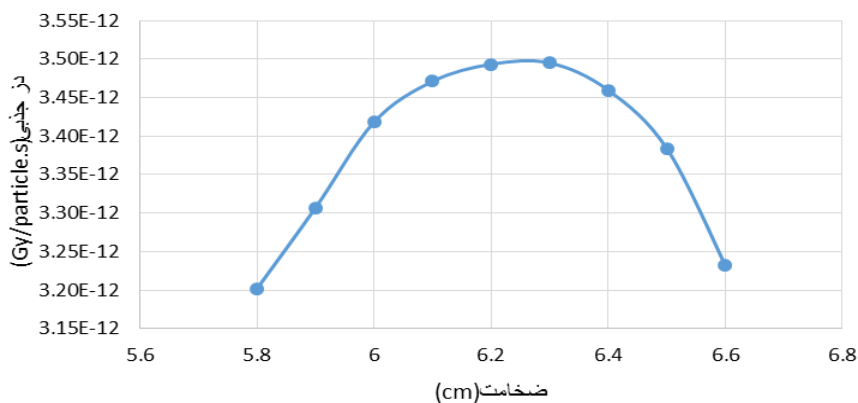
بر عمیق‌ترین بخش تومور منطبق باشد، در این عمق، استوانه‌ای فرضی از جنس بافت کبد طراحی شده است. سپس شبیه‌سازی درمان با گام اول چرخ تعدیل برد و ضخامت‌های مختلف تغییردهنده برد، برای این استوانه فرضی انجام شده و نتایج حاصل از این شبیه‌سازی‌ها در شکل ۳ نمایش داده شده است. همان‌طور که در شکل دیده می‌شود، اگر ضخامت تغییر دهنده برد به کار رفته برابر ۶/۳ cm باشد، برد باریکه پروتون اولیه به مقدار کافی کاهش می‌یابد؛ به طوری که دز پروتون جذب شده در استوانه فرضی به بیشترین مقدار خود می‌رسد.

لذا در شبیه‌سازی درمان تومور در عمق ۱۱ سانتی‌متر، اگر ضخامت تغییردهنده برد به کار رفته برابر ۶/۳ سانتی‌متر باشد، دز پروتون جذب شده در تومور به بیشترین مقدار خود می‌رسد. بنابراین در ادامه شبیه‌سازی درمان تومور در عمق ۱۱ سانتی‌متر با پرتو پروتون ۲۰۰ مگاالکترون ولت، ضخامت تغییردهنده برد برابر ۶/۳ سانتی‌متر در نظر گرفته می‌شود تا ناحیه SOBP ایجاد شده ناشی از درمان با ۸ گام اول از چرخ تعدیل برد، بر ناحیه توموری منطبق شود و نیز بافت‌های سالم اطراف تومور از تابش پرتو پروتون مصون بمانند. در ادامه، همین روند برای تومور در عمق ۶ سانتی‌متر انجام شده است.

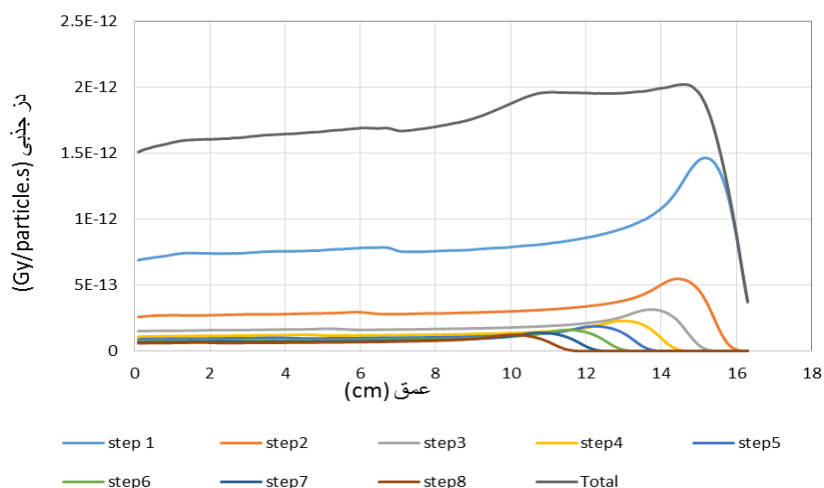
در این شبیه‌سازی‌ها مناسب‌ترین ضخامت تغییردهنده برد برای رسیدن بیشترین دز به تومور، برابر ۵/۹ سانتی‌متر است. بنابراین برای شبیه‌سازی درمان تومور در این عمق با پرتو پروتون ۱۸۰ مگاالکترون ولت، ضخامت تغییردهنده برد برابر ۵/۹ سانتی‌متر محاسبه شد. دز درمانی، به صورت دز جذب شده در ناحیه توموری تعریف می‌شود. برای بررسی منحنی عمق-دز لازم است وزن هر گام از چرخ تعدیل برد محاسبه شود. پس از محاسبه وزن ۸ گام از چرخ تعدیل برد، برای اطمینان از صحت و دقت دستگاه پروتون درمانی شبیه‌سازی شده و وزن محاسبه شده برای هر گام، منحنی عمق-دز در ناحیه SOBP برای پرتو پروتون با انرژی ۲۰۰ مگاالکترون ولت رسم شده است.

بدین منظور، دستگاه پروتون درمانی در مقابل فانتوم

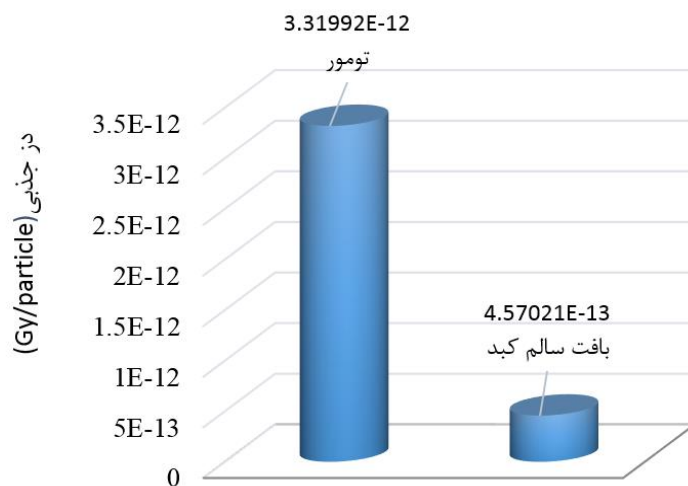
تومور در عمق ۶ سانتی متر از سطح کبد و با انرژی چشمه ۱۸۰ مگاالکترون ولت، اندازه گیری شد.



شکل ۳. (رنگی در نسخه الکترونیکی) دز پروتون جذب شده در تومور بر حسب ضخامت تغییر دهنده برد.



شکل ۴. (رنگی در نسخه الکترونیکی) منحنی عمق - دز پروتون پس از عبور از ۸ گام اول چرخ تعدیل برد.



شکل ۵. (رنگی در نسخه الکترونیکی) دز کل پروتون جذب شده در تومور در عمق ۱۱ cm از سطح کبد و بافت سالم کبد در پروتون درمانی.

قابل چشم‌پوشی است. همچنین نسبت دز معادل نوترون به دز پروتون جذب شده در بافت سالم در درمان تومور در عمق ۶ سانتی‌متر، $3/11 \times 10^{-2}$ Sv/Gy است.

۶. جمع بندی

سرطان اولیه کبد، یکی از رایج‌ترین انواع سرطان است که به‌منظور درمان آن از روش‌های مختلفی استفاده می‌شود. در میان این روش‌ها، پروتون درمانی به‌دلیل دریافت بیشترین دز در ناحیه تومور و کمترین دز در بافت سالم، بهترین روش محسوب می‌شود.

در این تحقیق، قسمت‌های مختلف دستگاه پروتون درمانی با سیستم پراکندگی منفعل طراحی شده‌است. این دستگاه ساخت شرکت هیتاچی است و در مرکز درمانی اندرسون برای درمان بیماران مبتلا به سرطان استفاده می‌شود. دستگاه پروتون درمانی شامل اجزایی نظیر چرخ تعدیل برد، پراکنده‌ساز شکل یافته، موازی سازهای سه‌گانه و موازی سازها می‌باشد.

چرخ تعدیل برد به کار رفته در این دستگاه، پله‌هایی با ضخامت‌های مختلف از جنس سرب و پلکسی‌گلاس دارد. سرعت گردش این چرخ ۴۰۰ دور بر دقیقه بوده و در هر بار چرخش، الگوی تعدیل برد ۶ بار تکرار می‌شود. لذا به دلیل سرعت بالای گردش چرخ، فرض می‌شود که ناحیه SOBP به صورت تقریباً آبی تحویل داده می‌شود. در این پژوهش، چرخ تعدیل برد به صورت اجرای برنامه‌های منفرد برای هر یک از قله‌های براگ اولیه شبیه‌سازی شده‌است. به این ترتیب که در هر شبیه‌سازی، یکی از گام‌های چرخ تعدیل برد، به صورت لایه‌هایی از جنس سرب و پلکسی‌گلاس با ضخامت‌های مختلف در مقابل باریکه پروتون قرار می‌گیرد. سپس نتایج حاصل از شبیه‌سازی مربوط به گام‌های مختلف، با در نظر گرفتن ضریب وزنی مناسب با یکدیگر جمع می‌شوند.

در ادامه ناحیه داخلی پراکنده‌ساز به صورت قرص‌هایی از جنس سرب و ناحیه خارجی پراکنده‌ساز به صورت حلقه‌هایی

در نهایت دز کل پروتون جذب شده در تومور و بافت سالم کبد از مجموع نتایج مربوط به این ۸ گام، به‌دست آمده است (شکل ۶). دز جذبی پروتون در بافت سالم کبد با حجم حدود 1800 سانتی‌متر مکعب، برابر $2/041 \times 10^{-13}$ Gy/particle و در تومور با حجم تقریبی 73 سانتی‌متر مکعب برابر $1/938 \times 10^{-12}$ Gy/particle است. مقایسه دز کل پروتون جذب‌شده در تومور و بافت سالم کبد، نشان می‌دهد که نسبت دز پروتون جذب‌شده در تومور در عمق ۶ سانتی‌متر به دز جذب‌شده در بافت سالم کبد برابر $9/5$ است. این نتایج، تمرکز دز پروتون بر ناحیه توموری را نشان می‌دهد.

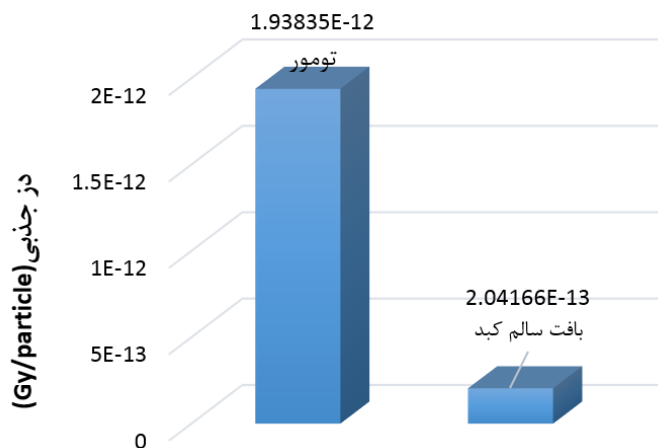
۵. ۳. محاسبه دز نوترون جذب شده در تومور

در ادامه به‌منظور بررسی اثر ناشی از تابش‌های ثانویه در بدن، برای هر گام از چرخ تعدیل برد، دز نوترون جذب‌شده در تومور با عمق ۱۱ سانتی‌متر و بافت سالم کبد محاسبه شده‌است. در نهایت دز نوترون جذب‌شده در تومور و بافت سالم کبد، از مجموع دز نوترون جذبی ناشی از شبیه‌سازی درمان با هر یک از ۸ گام چرخ تعدیل برد، به‌دست می‌آید (شکل ۷).

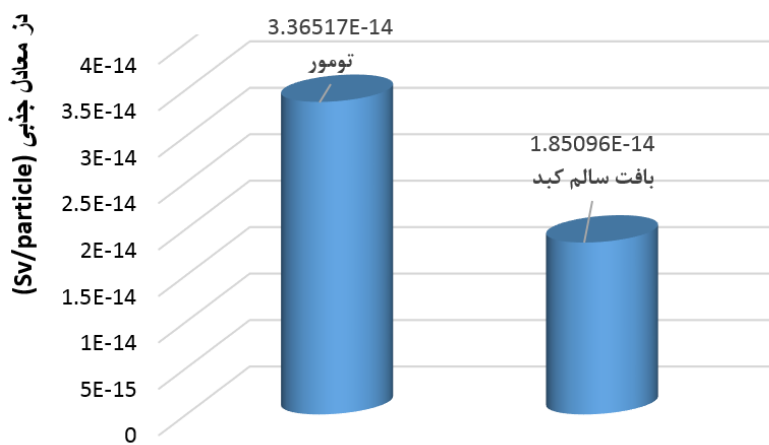
طبق نتایج دز نوترون جذب‌شده در تومور برابر $3/365 \times 10^{-14}$ Sv/particle است. همچنین دز جذبی در بافت سالم کبد، نصف دز جذبی در تومور و برابر $1/851 \times 10^{-14}$ Sv/particle است. به این ترتیب نسبت دز معادل نوترون به دز پروتون جذب‌شده در بافت سالم در درمان تومور در عمق ۱۱ سانتی‌متر، $4/05 \times 10^{-2}$ Sv/Gy است که اندک بودن مقدار دز معادل نوترون را نشان می‌دهد. همین فرایند برای تومور در عمق ۶ سانتی‌متر انجام شده و دز نوترون جذب شده در تومور و بافت سالم کبد محاسبه شده‌است (شکل ۸).

نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که دز نوترون جذب‌شده در تومور برابر $1/607 \times 10^{-14}$ Sv/particle و در بافت سالم کبد برابر $6/343 \times 10^{-15}$ Sv/particle است. بررسی این مقادیر نشان می‌دهد که دز نوترون‌های ثانویه بسیار کمتر از دز پروتون جذب شده در تومور بوده و در مقابل اثرات درمانی این پرتو،

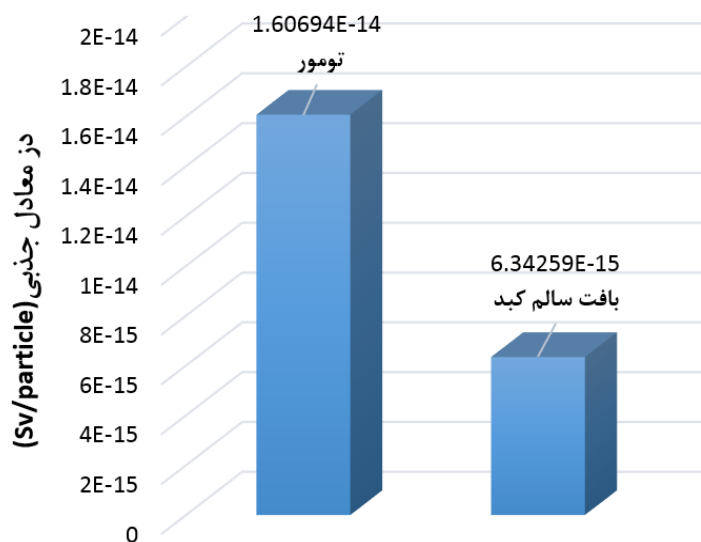
از جنس پلکسی گلاس شبیه‌سازی شده‌است که ضخامت هر حلقه با توجه به شعاع آن، تعیین می‌شود.



شکل ۶. (رنگی در نسخه الکترونیکی) دز کل پروتون جذب شده در تومور در عمق ۶ سانتی‌متر و کبد در درمان با پروتون درمانی.



شکل ۷. (رنگی در نسخه الکترونیکی) دز کل نوترون جذب‌شده در تومور در عمق ۱۱ cm و کبد در پروتون درمانی.



شکل ۸. (رنگی در نسخه الکترونیکی) دز کل نوترون جذب‌شده در تومور در عمق ۶ cm و کبد در درمان با پروتون درمانی.

در بافت سالم، میزان دز معادل نوترون جذب شده در تومورها و بافت سالم کبد محاسبه شد. طبق نتایج، در فرایند شبیه‌سازی پروتون درمانی تومور در عمق ۱۱ سانتی‌متر، دز معادل نوترون جذب‌شده در تومور ۲ برابر دز معادل نوترون جذب‌شده در بافت سالم کبد است. همچنین در درمان تومور در عمق ۶ سانتی‌متر، دز معادل نوترون جذب‌شده در تومور، ۲/۵ برابر دز معادل نوترون جذب‌شده در بافت سالم کبد به دست آمد. این نتایج نشان می‌دهد که میزان دز معادل نوترون جذبی در تومور، بسیار بیشتر از بافت سالم بوده و استفاده از محدود کننده‌ها و موازی سازها، میزان دز معادل نوترون جذب‌شده در بافت سالم کبد و در نتیجه اثرات نامطلوب ناشی از آن را به خوبی کاهش داده‌است.

همچنین در درمان تومور در عمق ۶ سانتی‌متری کبد، نسبت دز معادل نوترون به دز پروتون جذب شده در بافت سالم کبد برابر $3/11 \times 10^{-2}$ Sv/Gy به دست آمد. این نسبت در درمان تومور در عمق ۱۱ سانتی‌متر، برابر $4/05 \times 10^{-2}$ Sv/Gy است که اندک بودن میزان دز معادل نوترون نسبت به پروتون را نشان می‌دهد.

به منظور کاهش اثرات ناشی از دزهای ثانویه در بدن بیمار، در مسیر پرتو، موازی سازهایی با ضخامت‌های مختلف قرار می‌گیرد. سپس دستگاه پروتون درمانی شبیه‌سازی شده در مقابل فانتوم MIRD قرار گرفته‌است.

شبیه‌سازی فرایند پروتون درمانی در درمان تومورهای موجود در عمق‌های ۱۱ و ۶ سانتی‌متر نشان می‌دهد که دز پروتون جذب‌شده در تومور به مقدار قابل ملاحظه‌ای بیشتر از دز جذب‌شده در بافت سالم کبد است. طبق نتایج حاصل از این پژوهش، نسبت دز پروتون جذب‌شده در تومور در عمق ۱۱ سانتی‌متر به دز پروتون جذب‌شده در بافت سالم کبد، برابر ۷/۲۶ است. همچنین در فرایند شبیه‌سازی درمان، نسبت دز پروتون جذب‌شده در تومور در عمق ۶ سانتی‌متر به دز پروتون جذب‌شده در بافت سالم کبد، برابر ۹/۵ به دست می‌آید که نشان می‌دهد شبیه‌سازی ۸ گام اول چرخ تعدیل برد و انطباق دقیق ناحیه SOBP تولید شده با تومور، دز پروتون جذب‌شده در بافت سالم کبد و اثرات زیان‌بار تابش را به کمترین مقدار ممکن رسانده‌است.

در ادامه به دلیل اهمیت بررسی دز جذبی ناشی از نوترون

مراجع

1. D Shin, M Yoon, J Kwak, J Shin, S B Lee, S Y Park, S Park, D Y Kim, and K H Cho, *Int. J. of Radiation Oncology Biol. Phys.* **74** (2009) 260.
2. <https://www.irnitc.ir>, Available on Date (2021) 24 July.
3. H Paganetti, *Phys. Med. Biol.* **47** (2002) 747.
4. A S Chadha, J R Gunther, C-E Hsieh, M Aliru, L S Mahadevan, B P Venkatesulu, *et al.*, *Radiotherapy and Oncology* **133** (2019) 54.
5. S Kim, B J Min, M Yoon, J Kim, D H Shin, S B Lee, S Y Park, S Cho, and D H Kim, *Radiotherapy and Oncology* **98** (2011) 335.
6. P J Taddei, S Krishnan, D Mirkovic, P Yepe;s, and W Newhauser, *PMC* **1099** (2009) 445.
7. H Paganetti, "Proton Therapy Physics" Boca Raton: CRC Press/Taylor and Francis, (2007) 289.
8. A Perez, and W Newhauser, *Phys. Med. Biol.* **54** (2009) 993.
9. N A A Hashikin, C H Yeong, S Guatelli, B J J Abdullah, K H Ng, A Malaroda, A B Rosenfeld and A C Perkins, *Journal of Physics: Conference Series*, **694** (2016) 012059.
10. Department of Radiation Oncology, Francis H Burr Proton Therapy Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, M A 02114, USA, *Phys. Med. Biol.* **53** (2008) 1413
11. D Jette, and W Chen, *Phys. Med. Biol.* **56** (2011) 131.
12. J Polf, and W Newhauser, *Phys. Med. Biol.* **50** (2005) 385.