

پرتودرمانی با باریکه های میکرونی

Micro Beam Radiation Therapy (MRT)

ملکه ملک زاده

(دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد)

پرتو درمانی یا رادیوتراپی یکی از سه روش متداول برای درمان تومور است (جراحی و شیمی درمانی دو روش دیگر هستند). پرتو درمانی براساس برهم کنش امواج الکترو مغناطیسی (ایکس و گاما)، ذرات بار دار (الکترونها، پروتونها و یونهای سنگین) و ذرات خنثی (نوترون ها) با بافت بدن، در سطح مولکولی می باشد. کیفیت و شدت این برهمکنشها به انرژی ذرات باردار ثانویه که معمولاً الکترونها هستند بستگی دارد. ذرات باردار می توانند پیوند های شیمیایی را بشکنند و به سلولها آسیب برسانند. هدف از رادیوتراپی، انتقال بیشترین دوز به تومور است به گونه ای که کمترین آسیب ناشی از تشعشع به بافت های سالم اطراف تومور برسد. از جمله روشهای جدید در رادیوتراپی، درمان با باریکه های میکرونی است. اولین بار مقاومت بافت نرمال نسبت به آسیبهای تشعشعی پرتو های میکرونی در سال ۱۹۶۷ توسط Curtis در مرکز (NSLS)^۱ دیده شد و تحقیقات در زمینه MRT^۲ در دو مرکز (NSLS)^۳، (ESRF) همچنان در حال پیگیری است [1].

در مطالعات انجام شده با پرتوهای ایکس که به صورت میکروبیوم تولید میشوند حد اکثر آسیب را به بافت توموری وارد میکنند و بافت سالم از اثرات پرتوی ایمن باقی می ماند. این پرتو های میکرونی دارای پهنایی در حدود ۹۰-۲۵ میکرو متر و فاصله بین مراکز آنها حدود ۳۰۰-۱۰۰ میکرو متر می باشد.

درمان با باریکه های میکرونی یک روش تجربی و بر اساس استفاده از پرتو های نازک با ابعادی از مرتبه میکرومتر می باشد. چنین پرتو هایی فقط توسط سینکروترون که دارای کولیماتور روزنه دار^۴ ریز است تولید می شوند. بدین ترتیب که الکترونها^۵ فرانسیتی^۶ در حلقه ذخیره^۶ از میدان مغناطیسی قوی عبور می کنند و پرتو ایکس تولید می شود. از ویژگیهای سینکروترون در تولید اشعه X می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ۱- کوچک بودن اندازه موثر منبع
- ۲- شدت بالای اشعه تولیدی
- ۳- موازی سازی پرتو
- ۴- رو به جلو بودن و عدم همپوشانی پرتوها در ادامه مسیر

1- National Synchrotron Light Source at the Brookhaven
2-Micro Beam Radiation Therapy
3- European Synchrotron Radiation Facility (Grenoble, France)
4- Pinhole
5- Ultra relativistic
6- Storage ring

۵- با تولید طیف پیوسته ای از حدود مادون قرمز تا اشعه ایکس سخت این امکان فراهم می شود که با قرار دادن فیلتر یا تک انرژی ساز^۱، انرژی متوسط طیف اشعه ایکس را طوری تنظیم نمود که دوز را به عمق های مختلف برساند و همچنین می توان در یک عمق مشخص از بافت، تیزی لبه هندسی پرتو را هم بهینه کرد [۲].

بیشتر آزمایشات بر روی تومورهای مغزی صورت گرفته است بر خلاف رادیوتراپی متداول که در زوایای مختلفی انجام می شود، تابش میکرونی به تومورها در یک راستا و با دوزی در حدود ۳۰ گری^۲ در یک جلسه^۳ انجام می شود، در حالیکه چنین دوز زیادی در پرتوهای پهن آسیب جدی را به بافت های سالم وارد می کند. در اولین آزمایشات با پرتوهای میکرونی، مغز موش صحرایی بالغ توانست دوزهای خیلی بالای میکروبیوم را تحمل کند و مشاهده شد که تومور مغزی بیشترین آسیب تشعشعی را دریافت میکند در حالی که هیچگونه رفتار غیر نرمال و یا فلج ناشی از آسیب به سیستم اعصاب مرکزی دیده نشد [۳].

در یکی از تحقیقات، جنین مرغابی بعنوان مدلی برای ارزیابی اثرات پرتوهای میکرونی بر مغز نوزاد انسان، مورد مطالعه قرار گرفت. به دلیل ریسک بالای تشعشع که موجب اختلال در فرایند رو به رشد مغز نوزادان می شود، از رادیوتراپی متداول برای درمان تومور مغز نوزادان و کودکان زیر ۳ سال به ندرت استفاده می شود و انواع دیگر درمان هم برای تومورهای مغز در این سن موثر واقع نشده است. جنین مرغابی هائی که ۳ تا ۴ روز به زمان تولد شان باقی مانده بود تحت تابش پرتوهای میکرونی و پهن^۴ قرار گرفتند، برای مشخص کردن وضعیت قرار گیری جمجمه جنین در داخل تخم، از فلوروسکپی استفاده شد. مغز جنین های مرغابی تحت تابش پرتوهای میکرونی با دوز ۴۰، ۸۰، ۱۶۰ یا ۴۵۰ گری و پرتوهای پهن با دوز ۱۲، ۱۸ و ۲۶ گری قرار گرفتند. بعد از تولد مرغابی ها مشاهده شد گروهی که تحت تابش پرتوهای پهن ۱۸ گری قرار گرفته بودند تا قبل از سن ۹۰ روزگی دچار اتاکسیا^۵ شدند و گروهی که تحت تابش پرتوهای میکرونی بودند، در آنها هیچ علائمی از اتاکسیا دیده نشد. تحمل مغز مرغابی هائی که تحت تابش پرتوهای میکرونی بودند حدود ۱۰ برابر مغز مرغابی ها از دسته دیگر گزارش شده است [۴]. تاثیر پرتوی ناشی از تابش پرتوهای پهن و پرتوهای میکرونی متقاطع^۶ روی EMT-6 Murine mammary cancery در پشت پای موش بررسی شد، سرعت از بین رفتن

تومورها به ترتیب $\frac{4}{8}$ ، $\frac{4}{8}$ و $\frac{6}{8}$ برای دوزهای ۴۱۰، ۵۲۰ و ۶۵۰ گری از پرتوهای میکرونی متقاطع و $\frac{1}{8}$ ، $\frac{3}{8}$ ، $\frac{3}{8}$ و $\frac{6}{8}$ به ترتیب برای دوزهای ۲۳، ۳۰، ۳۸ و ۴۵ گری از پرتوهای پهن بدست آمد. سمیت حاد در بافت نرمال و سمیت مزمن (نقص در رشد دوباره مو در قسمت تحت درمان) در پرتوهای میکرونی متقاطع خیلی کمتر از پرتوهای پهن مشاهده شد ($P < 0.025$)، در نتیجه پرتوهای میکرونی یک جلسه ای توانایی سریع از بین بردن تومور و کمترین آسیب را برای بافت نرمال به همراه دارند [۵، ۶].

در بدخیمی گلیوما^۷، رادیوتراپی متداول تنها اثر تسکینی دارد، زیرا دوزهای بالینی، آثار مخرب غیر قابل قبولی را برای بافت های حیاتی (سیستم عصبی مرکزی) به همراه خواهند داشت. برای درمان این بدخیمی، پرتوهای میکرونی که توانایی انتخاب سلول های عصبی را

1- Monochromator

2- Gray

3- Single Fraction

4- Broad Beam

5- Ataxia : بی تعادلی؛ بی نظمی حرکات عضلانی؛ بی تعادلی

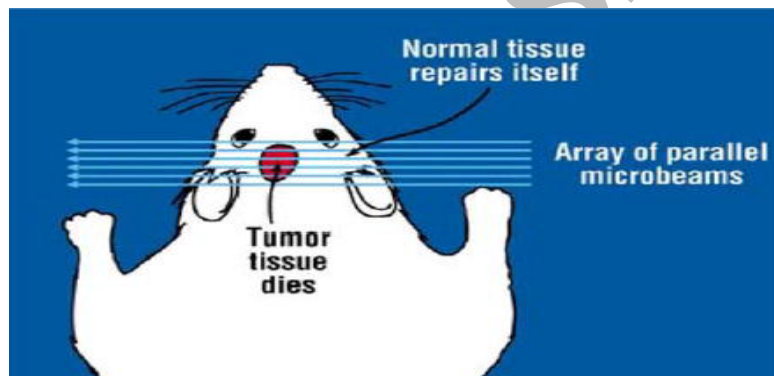
6- Cross Planar

7- Granule

دارند نتایج رضایت بخشی را به همراه خواهند داشت [۷]. با توجه به حساسیت پرتوی بافتهای متفاوت و تطبیق دوز، می توان به طور انتخابی سلولهای خاص را از بین برد. از آزمایش بر روی موش صحرایی نتایج زیر بدست آمده است:

- ۱- حذف سلولهای گرانول^۱ در قسمتی از مخچه تحت تاثیر میکروبیوم
- ۲- استفاده از پرتو کمی پهن تر (۲۷۰ میکرو متر) با دوز ۷۵۰ گری که موجب از بین رفتن سلولهای از نوع اولیگودندروگلی^۲ و آستروسیت^۳ در ماده سفید مغز موش صحرایی گردید.

همچنین یکی از محدودیتها در آنژیوپلاستی بالون^۴، امکان تنگی مجدد است، پرتوهای میکرونی این توانایی را دارند که تنگی بعد از آنژیوپلاستی را کنترل کنند، هر چند که نمی توانند بطور کامل باعث سرکوب سلولهای جدید هایپر پلاسیا^۵ شوند اما می توانند موجب کاهش باز سازی افزایش یافته در آنژیوپلاستی در شریانهای تحت تابش شوند [۸]. نتایج تحقیقات نشان می دهد که درمان تک جلسه ای پرتو های میکرونی، بهره درمانی بزرگتری نسبت به درمان تک جلسه ای پرتوهای پهن دارد (شکل ۱). بهره درمانی بدین صورت تعریف می شود: حداکثر دوز قابل تحمل توسط بافت نرمال تقسیم بر حداقل دوز برای از بین بردن تومور [۶].

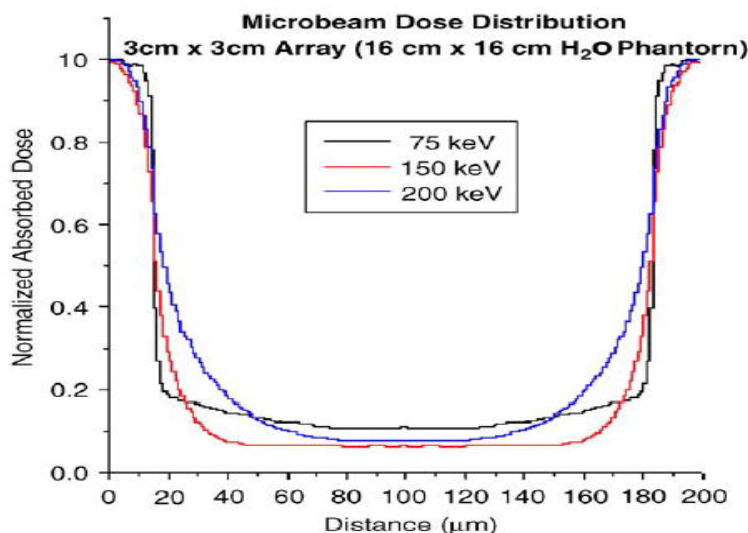


شکل ۱- نمایی از تابش ردیفی از پرتوهای نازک موازی به تومور

در تحقیقی دیگر با توجه به انرژی پرتو مورد استفاده در MRT (۱۲۰ keV) که قدرت نفوذ کمتری نسبت به پرتوهای مورد استفاده در رادیوتراپی متداول دارد، میزان دوز سطحی پوست بررسی شد و نشان داده شد که چنانچه دوز دریافتی پوست حتی به ۱۳۳۵ - ۸۳۵ گری هم برسد، باز هم روی سلولهای کلنی ساز اپیدرم تاثیر مخرب نمی گذارد و در نتیجه پوست موش صحرایی می تواند دوزی در حدود ۲۳ برابر دوز پرتوهای پهن را توسط پرتوهای میکرونی تحمل نماید [۹]. اگر چه پرتودرمانی با میکروبیوم یک روش تجربی است و اساس ساز و کارهای زیستی در آن بخوبی شناخته شده نیست، ولی مطالعات نشان داده اند که تحمل بافت سالم در برابر اثرات پرتو واز بین رفتن تومور به شکل پرتو وابسته است که شامل قله و دره دوزی می باشد. اثر حفاظتی بافتهای سالم بیشترین وابستگی را به دره دوز دارند. دوز در این ناحیه نباید از دوز قابل تحمل بافت سالم بیشتر باشد. با افزایش انرژی، تعداد فوتو الکترون

- 1- Glioma
- 2- Oligodendrocyte
- 3- Astrocyte
- 4- Balloon angioplasty
- 5- Neointimal hyperplasia

ها و کامپتون الکترون ها بعلت پرتوهای پراکنده افزایش می یابد و باعث گردشدن منحنی در دره دوز می شود. در بررسی پراکندگی دوز در فانتوم برای پرتوهای باپهنای ۳۰ میکرومتر و فاصله ۲۰۰ میکرومتر از یکدیگر، از شبیه سازی مونت کارلو با کد EGS4 استفاده شده است و این شبیه سازی در مورد پرتوهای تک انرژی ۷۵ و ۱۵۰ و ۲۰۰ کیلو الکترون ولت انجام گردیده است و بیشترین گرد شدن برای لبه دره دوز، در ۲۰۰ keV گزارش شده است (شکل ۲) [6].



شکل ۲- شبیه سازی مونت کارلو با استفاده از کد EGS4 که نشان دهنده پراکندگی دوز برای ردیفی از پرتوهای نازک موازی رادر یک فانتوم اب نشان می دهد.

دانشمندان براین عقیده اند که سلولهای اندوتلیال واقع در مسیر پرتو از بین می روند، در حالی که سلولهای اندوتلیال مجاور که در فضای مابین میکروویم ها (دره) قرار میگیرند، سالم باقی می مانند و بافت عروقی در این قسمت باز سازی میشود، جایگزین سلولهای مرده می شوند. در بافتهای توموری، سلولهای اندوتلیال بقاء یافته نمی توانند عروق آسیب دیده را باز سازی کنند و جریان خون متوقف می شود و تومور از بین می رود [۴]. هر چند که MRT در حال حاضر فقط با سینکروترون عملی است، اما با رفع این محدودیتها، از جمله ساخت دستگاههای سینکروترون کوچکتر و یا لامپهای اشعه ایکس معمولی (که توانایی تولید چنین پرتوهای با خصوصیت مورد استفاده در MRT را داشته باشند) و آزمایش بر روی حیوانات بزرگتر، امید است که در آینده ای نزدیک این روش بصورت بالینی برای درمان انسان مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

با تشکر از آقای دکتر محمد تقی بحرینی طوسی، آقای دکتر عبدالرضا هاشمیان، آقای دکتر آل داوود و آقای مهدی قربانی که این متن با راهنماییهای ایشان تهیه گردیده است.

1. Orion I, Rosenfeld AB, Dilmanian FA, Telang F, Ren Band Namito Y. Monte Carlo simulation of dose distributions from a synchrotron-produced microplanar beam array a using the EGS4 code system. *Phys Med Biol* 2000; 45: 2497-2508.
2. Dilmanian FA, Morris GM, Leduc G, Huang X, Ren B, Bacarian T, et al. Response of avian embryonic brain to spatially segmented x-ray microbeams. *Cell Med Biol* 2001; 47: 000-000.
3. Dilmanian FA, Zhong Z, Bacorian T, Benveniste H, Romanelli P, et al. Interlaced x-ray microplanar beams: a radiosurgery-approach with clinical potential. *Proc natl Acad Sci USA* 2006. JUN 20; 103(25):9709-9714.
4. Radiation treatment in ducks may offer clues to brain tumors in children.....
5. Dilamanian FA, Morris GM, Zhong N, Bacarian T, Hainfeld FH, et al. Murine EMT-6 carcinoma: high therapeutic efficacy of micro beam radiation therapy. *Radiat. Res.* 2003; 159: 632-641.
6. Dilmanian FA, Qu Y, Liu S, Cool CD, Gilbert J, Hainfeld JF, et al. X-ray microbeams: tumor therapy and central nervous system research. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A.* 2005; 30-37.
7. Dilmanian FA, Button TM, Zhong N, et al. Response of rat intracranial 9L gliosarcoma to micro beam radiation therapy. *Neuro-Oncology* 2002;4(1):26-38.
8. Dilmanian FA, Kalef-Ezra J, Petersen MJ, Bozios G, Giron F, et al. Could x-ray microbeams inhibit angioplasty- induced restenosis in the rat carotid artery?. *Cardiovascular Radiation Medicine* 2003; 4:139-145.
9. Zhong N, Morris GM, Bacorian T, Rosen EM, Dilmanian FA. Response of rat skin to high-dose unidirectional x-ray micro beams a histological study. *Radiat Res* 2003; 160:133-142.