

مقایسه دزیمتری چهار نوع استنت پرتوزای مری به منظور درمان سرطان مری پیشرفته با استفاده از شبیه سازی مونت کارلو

زهره جلالوند^{1*}، پیمان رفیعی پور²، شهاب شیبانی³ و حسین پوریگی³

¹دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران.

²دانشکده مکانیک، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

³پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران.

*تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده فنی و مهندسی، کدپستی: 13185-768

پست الکترونیکی: Zahra.jalalvand@gmail.com

چکیده

دستیابی به روشی بهینه برای درمان سرطان مری به دلیل حساسیت این بافت، همواره مورد توجه ویژه پژوهشگران قرار دارد. امروزه استفاده از استنت‌های مری حامل دانه‌های ید-125 در براکی‌تراپی به منظور درمان سرطان پیشرفته مری، گسترش یافته است. بررسی توزیع دز هر نوع استنت پرتوزا قبل از استفاده بالینی ضروری است. در این مطالعه با استفاده از کد مونت‌کارلوی MCNPX2.6 و Geant4 توزیع دز در راستای محور طولی و راستای زاویه‌ای برای استنت آغشته به ید-125 و سه مدل از استنت‌های مری حامل دانه‌های ید-125 بر مبنای چینش‌های مختلفی از استقرار دانه‌ها، مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد، استنت‌های مری حامل دانه‌های ید-125 با فاصله مراکز دو چشمه متوالی کمتر از 20 mm پتانسیل بکارگیری بالینی برای درمان سرطان پیشرفته مری را دارا هستند.

کلیدواژگان: دزیمتری، سرطان مری پیشرفته، براکی‌تراپی، استنت مری، MCNPX، Geant4.

1. مقدمه

سرطان مری شانس عمل جراحی را به علت مرحله بیماری، سوء تغذیه، بار سنگین اقتصادی و غیره از دست می‌دهند. بنابراین، انسداد مری باید به طریقی تسکین یابد تا بیمار بتواند غذا بخورد و از عواقب ناگوار انسداد کامل پیشگیری شود. مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که قرار دادن استنت روش درمانی مطمئن و کم‌هزینه‌ای است که کیفیت زندگی را

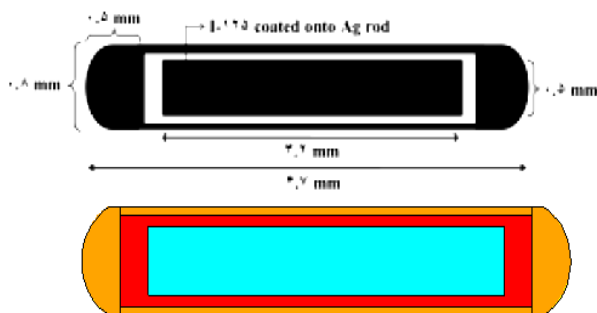
سرطان مری پنجمین عامل مرگ و میر در دنیا است و به لحاظ پیش آگهی و پیامد بیماری به عنوان یکی از مهم‌ترین سرطان‌های بدخیم محسوب می‌شود. یکی از مهم‌ترین مشکلات بیماران مبتلا به این بیماری، نارسایی بلع¹ ناشی از تنگی مجرای مری می‌باشد و بسیاری از بیماران مبتلا به

¹ Dysphasia

میانگین چشمه ید-125 برابر 28/37 keV و نیمه عمر آن برابر 59/4 روز می باشد. در شبیه سازی انجام گرفته تمامی مشخصات چشمه و طیف انرژی ید-125 لحاظ شد. طیف فوتونی چشمه I-125 به کار رفته در این مطالعه بر اساس گزارش AAPM، TG-43 در جدول 1 نشان داده شده است [8].

جدول (1): طیف فوتونی چشمه I-125 طبق گزارش AAPM TG-43.

تعداد فوتون در هر واپاشی	انرژی فوتون (keV)
0/406	27/202
0/757	27/472
0/202	30/98
0/0439	31/71
0/0668	35/492



شکل (1): ساختمان دانه ید-125 مدل IR-Seed ساخته شده سازمان انرژی اتمی (بالا) و مدل شبیه سازی شده آن (پایین).

2.2. شبیه سازی استنت های مری

در این مطالعه استنت آغشته به ید-125 به صورت یک استنت معمولی از جنس نیتینول آلیاژی از نیکل (55/8%) و تیتانیوم (44/2%) با قطر 24 mm و طول 120 mm شبیه سازی شد و یک لایه نازک پلیمری از جنس پلی اوریتسن² ($C_3H_8N_2O$) با ضخامت $8 \mu m$ ، طول 40 mm و چگالی $1/005 g/cm^3$ [9] بر روی محیط استنت پوشیده شد و فضای درون استنت هوا

برای بیماران مبتلا به انسدادهای بدخیم غیر قابل عمل در مری در مقایسه با سایر تکنیک های تسکینی بهبود می بخشد [1].
روش استنت گذاری نیز یک روش مقطعی می باشد، زیرا با پیشرفت سرطان امکان تنگی مجدد مجرای مری وجود داشته و استنت توانایی مقابله با آن را ندارد. بنابراین نیاز به یک روش ایمن و موثر در درمان سرطان مری احساس می شود. اخیراً استفاده از استنت های مری حامل دانه های براکی تراپی ید-125 برای درمان سرطان مری پیشرفته مورد بررسی قرار گرفته است [2-4]. انجمن فیزیک پزشکی آمریکا¹ (AAPM) در گزارش های شماره 60 و 149 توصیه کرده است که توزیع سه بعدی هر استنت پرتوزا، قبل از استفاده بالینی باید به دقت مشخص گردد [5، 6].

هدف از انجام این تحقیق کمک به برنامه طراحی درمان با ارزیابی و مقایسه توزیع دز استنت آغشته به ید-125 برای سه مدل از استنت های مری حامل دانه های ید-125 مبتنی بر نحوه چینش دانه ها می باشد. برای انجام شبیه سازی های ذکر شده و تراپرد ذرات درون فانتوم، از کد مونت کارلوی MCNPX نسخه 2/6 استفاده شد.

2. مواد و روش ها

1.2. توصیف دانه ها

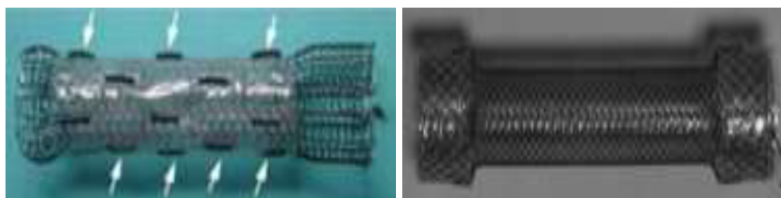
از ساختار دانه پرتوزای ید-125 مدل IR-Seed ساخته شده در پژوهشکده کاربرد پرتوهای سازمان انرژی اتمی (شکل 1)، برای شبیه سازی استفاده گردید. این چشمه دارای قلبی از جنس نقره به طول 3/2 mm و قطر 0/5 mm است که رادیوایزوتوپ ید-125 به طور یکنواخت روی آن اندود شده است. این هسته نقره ای درون غلاف تیتانیومی با ابعاد طول 4/7 mm و قطر بیرونی 0/8 mm قرار گرفته است [7]. انرژی

² Polyurethan

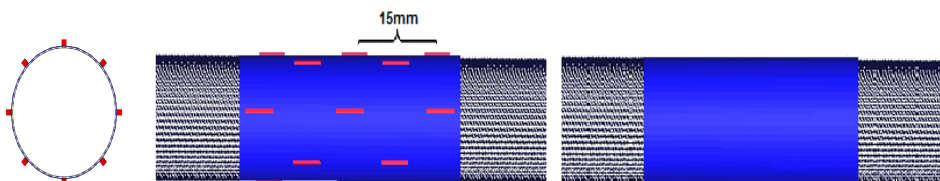
¹ American Association of Physicists in Medicine

دسته قبل، به اندازه 45 درجه جابه‌جایی زاویه‌ای دارد تا فضای خالی را بپوشاند.

در نظر گرفته شد. برای استنت حاوی دانه‌های ید-125، دانه‌ها به صورت دسته‌های چهارتایی با فاصله زاویه‌ای 90 درجه در صفحات عمود بر محور استنت چیده شدند. هر دسته نسبت به



شکل (2): استنت حاوی دانه‌های ید-125 (سمت چپ) [4]، استنت معمولی (سمت راست) [10].



شکل (3): شبیه‌سازی استنت مری حامل دانه‌های ید-125 برای فاصله‌ی بین دانه‌های 15 mm (سمت چپ) و استنت آغشته به ید (سمت راست).

زاویه‌ای نیز یک استوانه توخالی با طولی برابر با لایه پلیمری و به پهنای 0/5 mm به 90 قسمت تقسیم شد و مقدار دز در هر قسمت به دست آمد.

فاصله مراکز هر دو چشمه متوالی در امتداد طول استنت (Δ) با هم برابر بوده و در شبیه‌سازی مقادیر 10، 15 و 20 میلی‌متر برای آن در نظر گرفته شد که برای این مقادیر Δ به ترتیب به 20، 28 و 16 دانه ید-125 نیاز است. ساختار استنت حاوی دانه‌ها و استنت معمولی را در شکل 2 و همچنین ساختار دو مدل از استنت‌های شبیه‌سازی شده را در شکل 3 مشاهده می‌کنید. لایه پلیمری با رنگ آبی و هر یک دانه براکی‌تراپی با رنگ قرمز مشخص شده‌اند.

3. بحث و نتایج

توزیع دز استنت آغشته به ید-125 و استنت‌های حاوی دانه‌های ید-125 با Δ برابر 10، 15 و 20 میلی‌متر به ترتیب در شکل‌های 4 تا 7 نشان داده شده است. مقادیر دز نسبت به دز پیشینه بهنجار شده و بر حسب درصد نمایش داده شده‌اند. مطابق شکل 5 تا 7 در نزدیکی سطح استنت حامل دانه‌های پرتوزا، افت و خیز دز بالاست و شدت دز در فاصله‌های نزدیک به سطح استنت در مقایسه با استنت آغشته به ید-125، سریع‌تر افت می‌کند. مقایسه شکل 4 و 5 نشان می‌دهد، توزیع دز استنت حاوی دانه با فاصله بین دانه‌های 10 mm به توزیع دز استنت آغشته به ید-125 نزدیک‌تر است. برای معیاری از یکنواختی نسبت دز قله به دز دره¹ (PVD) را برای استنت‌های

برای محاسبه دز از مش تالی نوع 1 استفاده شد و تعداد ذرات ترابرد شده اولیه 500 میلیون ذره بود. این تعداد ذرات منجر به بیشینه خطای آماری 1% در شبیه‌سازی انجامید.

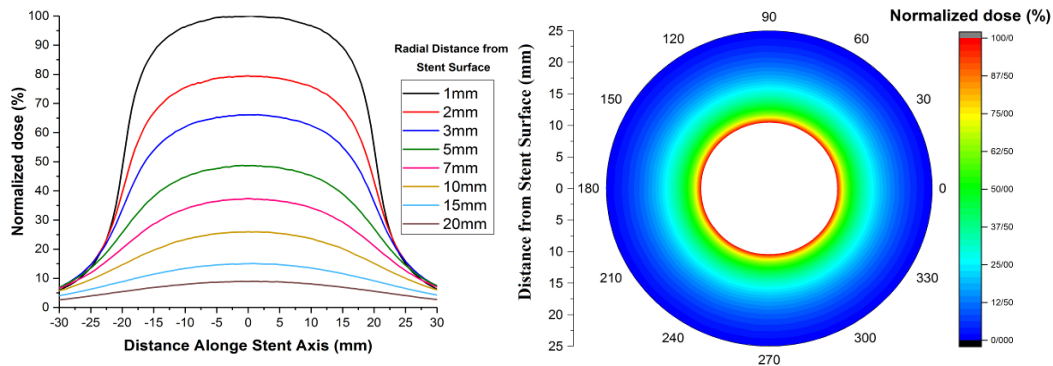
3.2. فانوم

استنت در مرکز یک کره پر از آب با شعاع 15 cm قرار گرفت. فانوم در راستای محوری استنت، به حلقه‌های استوانه‌ای با پهنای 0/5 میلی‌متر تقسیم شد، به طوری که تمام استنت را پوشش دهد (در تمام فاصله‌های شعاعی 1، 2، 3، 5، 7، 10، 15، 20 میلی‌متر). برای کسب توزیع دز زاویه‌ای نیز در راستای

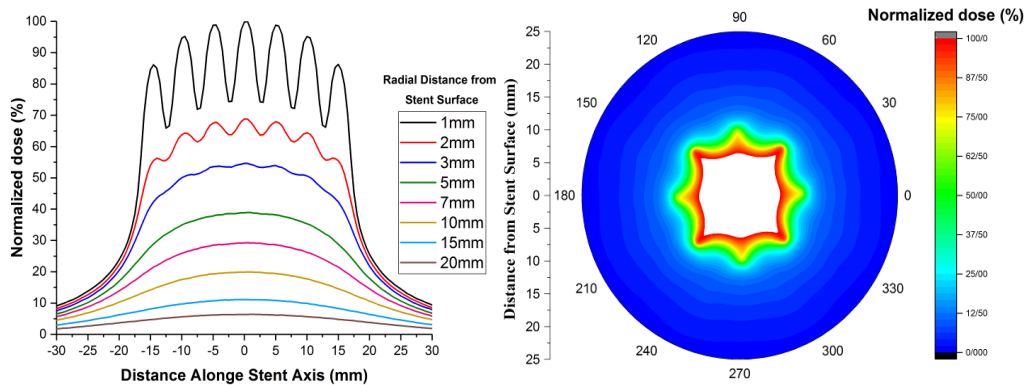
¹ Peak to Valley Dose

این کتابخانه دقیق ترین مدل های فیزیک کم انرژی را دارا و برای مطالعات پزشکی مناسب است و شامل برهم کنش های جذب فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون، پراکندگی رایله، تابش ترمزی، یونیزاسیون و تابش فلئورسانس می باشد [11]. نتایج توزیع دز محوری به دست آمده با Geant4 را برای چهار استنت ذکر شده در شکل 8 مشاهده می کنید. مقادیر PVD محاسبه شده با Geant4 در جدول 3 درج شده اند.

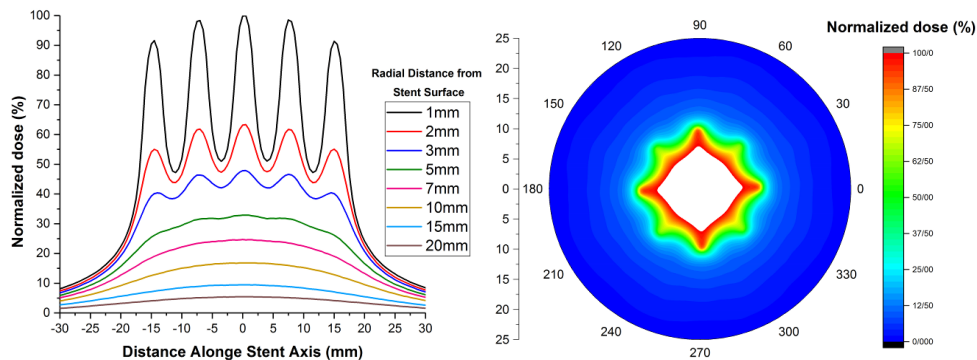
میری حامل دانه های 125- تعریف کرده ایم. این ضریب میزان شدت دز در محل دانه را به فاصله های بین دانه ها نشان می دهد که هرچه به عدد 1 نزدیک تر باشد، مطلوب تر است. نسبت های PVD برای فاصله های مختلف دانه ها از هم و برای عمق های مختلف در جدول 2 نشان داده شده اند. برای تأیید نتایج یک بار دیگر شبیه سازی با کد Geant4 نسخه 10/2 انجام شد. برای این منظور از قابلیت Mesh استوانه ای Geant4 و از کتابخانه emstandard_opt3 استفاده شد.



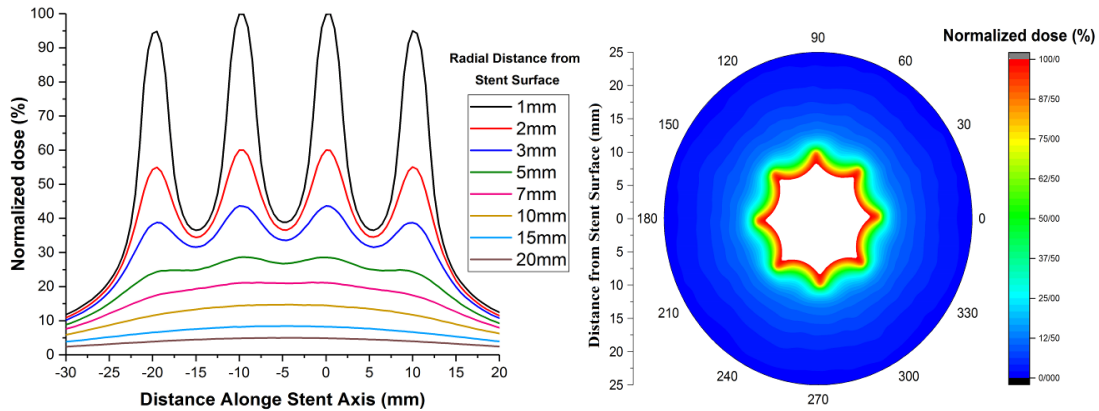
شکل (4): توزیع دز شعاعی و زاویه ای حاصل از استنت آغشته به ید-125.



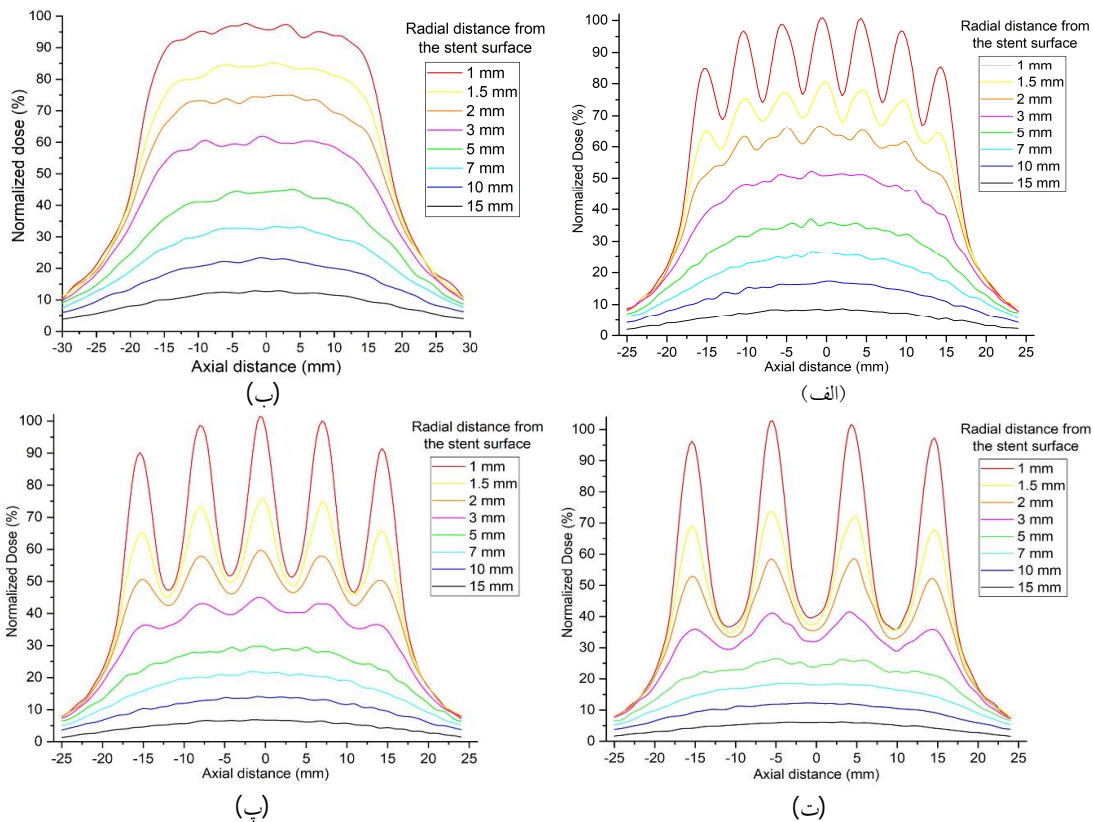
شکل (5): توزیع دز طولی و زاویه ای حاصل از استنت حاوی دانه های ید-125 برای $\Delta=10 \text{ mm}$.



شکل (6): توزیع دز طولی و زاویه ای حاصل از استنت حاوی دانه های ید-125 برای $\Delta=15 \text{ mm}$.



شکل (7): توزیع دز طولی و زاویه‌ای حاصل از استنت حاوی دانه‌های پد-125 برای $\Delta=20\text{ mm}$



شکل (8): (الف) توزیع دز طولی به دست آمده از Geant4 برای استنت آغشته به پد-125 با $\Delta=10\text{ mm}$. (ب) استنت‌های حامل دانه‌های پد-125 با $\Delta=10\text{ mm}$

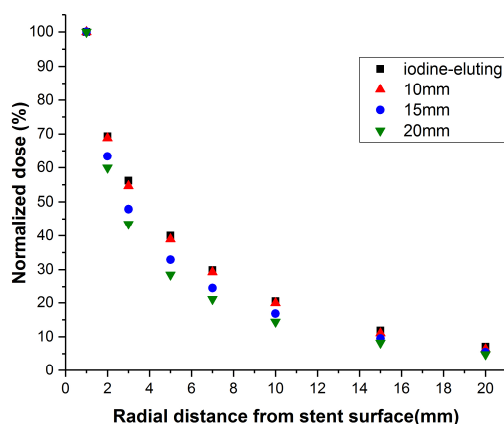
(پ) $\Delta=15\text{ mm}$. (ت) $\Delta=20\text{ mm}$.

ایجاد افت دز در فضای خالی بین دانه‌ها، در محل‌های درّه شاهد نقاط سرد¹ خواهیم بود و احتمال بازگشت تومور بدخیم در آنجا بیشتر است. با کاهش فاصله مراکز دانه‌ها، می‌توان توزیع دز را به سمت یکنواختی میل داد.

بررسی توزیع دز طولی و زاویه‌ای استنت‌های مختلف نشان می‌دهد با افزایش فاصله مراکز دو چشمه متوالی، غیریکنواختی توزیع دز افزایش می‌یابد. غیریکنواختی توزیع دز از لحاظ بالینی به خصوص در نقطه مرجع مطلوب نیست، زیرا به علت

¹ Cold Spot

شکل 9 مقایسه‌ای از افت شدت دز استنت برحسب فاصله شعاعی از سطح آن را برای چهار نوع استنت مختلف نشان می‌دهد.



شکل 9: مقایسه‌ای از افت شدت دز استنت‌های مختلف برحسب فاصله شعاعی از سطح آن‌ها.

مطابق شکل 9 با افزایش فاصله دانه‌ها از هم، شدت دز در فاصله‌های نزدیک به سطح استنت سریع‌تر افت می‌کند. افت شدت دز برحسب فاصله شعاعی برای استنت حاوی دانه‌های 125- با فاصله بین دانه‌های 10 mm به افت شدت دز استنت آغشته به ید-125 نزدیک‌تر است. شکل 9 برد مؤثر 20 mm چشمه ید-125 را نیز نشان می‌دهد که این مزیت را دارد که با نفوذ به عمق دیواره مری، بتواند دز تجویز شده را به تومور برساند؛ زیرا شدت دز در فاصله 15 mm تقریباً به 10% مقدار دز در سطح استنت رسیده است که این مقدار قابل توجهی است. نقطه مرجع دز در کاربردهای بالینی برابر 5 mm از سطح استنت در نظر گرفته می‌شود. دز تجویزی برای تومور مری 40-50 Gy گزارش شده است [13].

4. نتیجه‌گیری

در این مطالعه توزیع دز در راستای محور طولی، راستای زاویه‌ای و همچنین افت شدت دز بر حسب فاصله شعاعی از سطح استنت، برای استنت آغشته به ید-125 و سه مدل از استنت‌های مری حامل دانه‌های ید-125 بر مبنای چینش‌های

الته با کاهش فاصله بین دانه‌ها و در نتیجه افزایش تعدادشان بر روی سطح استنت باید فعالیت دانه‌ها نسبت به حالت قبل کاهش یابد [12] و همچنین باید در نظر گرفته شود که افزایش دانه‌ها از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نیست. بنا به شرایط بالینی می‌توان توزیع دز مطلوب را با تعداد کمتری دانه ید-125 به دست آورد. انتخاب نوع چینش دانه‌ها به شرایط بالینی، وضعیت بیمار و مرحله سرطان وی بستگی دارد. بنابراین تعداد، نحوه چینش دانه‌های پرتوزا باید توسط سیستم برنامه‌ریزی درمان، مبتنی بر مکان و اندازه تومور تعیین گردد. مطابق با جدول 2 مقدار PVD برای استنت حامل دانه‌های ید-125 برای Δ بیشتر از 20 mm به خصوص در نقطه مرجع قابل قبول نمی‌باشد و توزیع دز استنت حاوی دانه‌های ید-125 با فاصله بین دانه‌های 10 mm مقادیر مطلوب‌تری دارد. از آنجا که یکنواختی توزیع دز در فاصله مرجع مهم است و با توجه به مقادیر PVD، استفاده از استنت مری حامل دانه‌ها با فاصله 20 mm از لحاظ بالینی امکان‌پذیر است ولی بیش از آن توصیه نمی‌شود.

جدول (2): مقادیر PVD به دست آمده از MCNPX برای استنت‌های حاوی دانه‌های ید-125.

فاصله بین دو دانه متوالی (Δ)	فاصله شعاعی از سطح استنت مری حامل دانه‌های ید-125 (mm)			
	5	3	2	1
10 mm	1	1/02	1/08	1/35
15 mm	1	1/14	1/33	1/96
20 mm	1/15	1/38	1/73	2/73

جدول (3): مقادیر PVD به دست آمده از Geant4 برای استنت‌های

حاوی دانه‌های ید-125.

فاصله بین دو دانه متوالی (Δ)	فاصله شعاعی از سطح استنت مری حامل دانه‌های ید-125 (mm)			
	5	3	2	1
10 mm	1	1/02	1/08	1/30
15 mm	1	1/13	1/30	1/95
20 mm	1/13	1/29	1/65	2/62

بنابراین استنت‌های مری حامل دانه‌های ید-125 با فاصله بین دو دانه کمتر از 20 mm، پتانسیل بکارگیری بالینی برای درمان سرطان پیشرفته مری به عنوان یک روش درمانی موثر را دارا هستند. یک مزیت دیگر استنت حامل دانه‌ها می‌تواند این باشد که انعطاف پذیری آن‌ها نسبت به استنت آغشته به ید-125 بیشتر است. چراکه می‌توان برای اهداف طراحی درمان، تعداد دانه‌ها را در یک سمت بیشتر از سمت دیگر استنت قرار داد و یا حتی میزان فعالیت بعضی از دانه‌ها را بیشتر یا کمتر کرد. این کارها برای استنت آغشته به ید-125، محدودیت بیشتری دارد. از طرفی باید در مورد فرآر بودن و تصعید ید-125 نیز مراقب بود که به دلیل مجاورت مری به غده تیروئید، استفاده از استنت‌های مری حامل دانه‌ها نسبت به آغشته به ید-125 برتری دارد.

مختلفی دانه‌ها با استفاده از کد مونت کارلوی MCNPX2.6، مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. از کد Geant4 برای تأیید نتایج استفاده شد. با مقایسه توزیع دز زاویه‌ای و نمودارهای افت شدت دز بر حسب عمق در می‌یابیم که مقدار دز استنت‌های حاوی دانه‌های ید-125 نسبت به استنت آغشته به ید-125 سریع‌تر افت می‌کند و همچنین شدت دز در نزدیکی سطح استنت‌های حاوی دانه‌های ید-125 بیشتر از استنت‌های آغشته است که با توجه به این هدف پرتودرمانی که بیشترین دز به تومور برسد و بافت سالم کمترین آسیب را ببیند، مطلوب‌تر است. با افزایش فاصله مراکز دو چشمه متوالی بیشتر از 20 mm، به علت ایجاد نقاط سرد و افت دز در فضای خالی بین دانه‌ها، احتمال بازگشت تومور بدخیم در آن‌جا بیشتر است.

5. مراجع

- [1] K.J. Napier, M. Scheerer and S. Misra. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities, *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 6(5) (2014) 112–120.
- [2] J. Guo, G. Teng, G. Zhu, S. He, W. Fang, G. Deng and G. Li. Self-expandable Esophageal Stent Loaded with 125I Seeds: Initial Experience in Patients with Advanced Esophageal Cancer, *Radiology*, 247(2) (2008) 574–581.
- [3] J. Guo, H. Zhu, A. Mao, W. Lv, J. Ji, W. Wang, B. Lv, R. Yang, W. Wu, C.-F. Ni, J. Min, G.-Y. Zhu, L. Chen, M.-L. Zhu, Z.-Y. Dai, P.-F. Liu, J.-P. Gu, W.-X. Ren, R.-H. Shi, G.-F. Xu, S.-C. He, G. Deng and G.-J. Teng. Conventional stents versus stents loaded with ¹²⁵Iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncology*, 15 (2014) 612–619.
- [4] W. Zhongmin, H. Xunbo, C. Jun, H. Gang, C. Kemin, L. Yu and L. Fenju. Intraluminal Radioactive Stent Compared with Covered Stent Alone for the Treatment of Malignant Esophageal Stricture. *Cardio Vascular and Interventional Radiology*, 35 (2012) 351–58.
- [5] R. Nath, H. Amols, C. Coffey, D. Duggan, S. Jani, Z. Li, M. Schell, C. Soares, J. Whiting, P. E. Cole, I. Crocker and R. Schwartz. Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60, *Medical Physics*, 26(2) (1999) 119–152.
- [6] S.T. Chiu-Tsao, D.R. Schaart, C.G. Soares and R. Nath. Dose calculation formalisms and consensus dosimetry parameters for intravascular brachytherapy dosimetry: Recommendations of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group No. 149, *Medical Physics*, 34(11) (2007) 4126–4158.
- [7] V. Lohrabian, S. Sheibani, M.R. Aghamiri, B. Ghozati, H. Pourbeigi and H.R. Baghani. Determination of Dosimetric Characteristics of IrSeed 125I Brachytherapy Source, *Iranian Journal of Medical Physics*, 10(3) (2013) 109–117.
- [8] M.J. Rivard, B.M. Coursey, L.A. DeWerd, W.F. Hanson, M.S. Huq, G.S. Ibbott, M.G. Mitch, R. Nath and J.F. Williamson. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations, *AAPM-TGU1*, 31(3) (2004) 633–674.
- [9] Z. Chen, Y. Chen and W. Li. Preparation of 125I Radioactive Covered Metal Stent, *Journal of Isotopes*, 27(2) (2014) 109–115.
- [10] E.S. Kim, S.W. Jeon, S.Y. Park, C.M. Cho, W.Y. Tak, Y.O. Kweon, S.K. Kim and Y.H. Choi. Comparison of double-layered and covered Niti-S stents for palliation of malignant dysphagia, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24 (2009) 114–119.
- [11] S. Agostinelliae, J. Allisonas, K. Amakoe, J. Apos, H. Araujoaj, P. Arcel, M. Asaig, D. Axeni, S. Banerjeebi, G. Barrandan, F. Behnerl, L. Bellag, J. Boudreaubd, L. Broglaaar, A. Brunengoc, H. Burk, S.

- Chauviebj, J. Chumah, R. Chytraceka, G. Cooperm, G. Cosmoa, P. Degtyarenkod, A. Dell'Acquaa, G. Dep, D. Dietrichaf, R. Enamiab, A. Feliciellobj, C. Fer, H. Fesefeldtl, G. Folgera, F. Foppianoac, A. Forti, S. Garelliac, S. Giania, R. Giannitrapanibo, D. Gi and et al. Geant4-a simulation toolkit, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 506 (2003) 250–303.
- [12] H.M. Yu, H.T. Zhang, B.Y. Ding, A.X. Sui, J. Wang and J. Wu. Esophageal stent covered with radioactive 125I seeds arranged at different distance: dosimetric comparison study Interventional Radiology, 24(4) (2015) 338–341.
- [13] L. Gaspar, S. Nag, A. Herskovic, R. Mantravadi and B. Speiser. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 38(1) (1997) 127–132.