

برآورد بهبود دز تومور فعال‌سازی شده با نانوذرات طلا در پروتون‌درمانی

سمیه مال میر^۱، علی اصغر مولوی^۲، سعید محمدی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پروتون‌درمانی، به دلیل دارا بودن محاسن زیست‌شناسی پرتوی (Radiobiological) و فیزیکی، از محبوبیت خاصی در بین روش‌های مختلف پرتودرمانی برخوردار است. در سال‌های اخیر، تلاش‌هایی برای دستیابی به هدف بهبود دز در تومور و کاهش دز در بافت‌های مجاور انجام گرفته است. در این راستا، استفاده از نانوذرات (Nanoparticles) فلزی جهت فعال‌سازی تومور بسیار امیدبخش بوده است. مطالعات کیفی انجام شده روی نانوذرات طلا، مؤید ایمنی و کاربرد بالینی آن‌ها می‌باشد. لزوم مطالعات کمی علاوه بر بررسی‌های کیفی جهت بررسی عوامل مؤثر در این روش درمانی واضح است. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، با توجه به کارایی روش Monte-Carlo در همانندسازی تراپد ذرات، عامل بهبود دز در تومور فعال شده توسط نانوذرات طلا محاسبه گردید.

روش‌ها: برای این منظور، یک فانتوم سر، حاوی توموری فعال شده توسط نانوذرات طلا در نظر گرفته شد. در این مطالعه فرض شد که نانوذرات طلا، به طور همگن در تومور توزیع شده باشند. در نهایت، برای تعیین دز و عامل بهبود آن در تومور مورد مطالعه طی پروتون‌درمانی، شبیه‌سازی Monte-Carlo توسط کد MCNPX انجام شد.

یافته‌ها: محاسبات مربوط به قله‌ی براگ (Bragg peak) برای بیم‌های پروتونی با انرژی‌هایی در محدوده‌ی ۱۵۰-۴۰۰ مگا الکترون‌ولت انجام شد. دز و عامل بهبود آن در تومور برای غلظت‌های مختلف، محاسبه گردید. سپس، دز پهن شده (Spread out Bragg Peak یا SOBP) مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: بر اساس محاسبات انجام شده، اگر انرژی پروتون‌ها به اندازه‌ی کافی زیاد باشد؛ به طوری که بتوانند از ناحیه‌ی تومور فعال شده عبور کنند، آن گاه دز در قله‌ی براگ، بهبود و بلافاصله بعد از آن کاهش می‌یابد. همچنین، در رابطه با دز پهن شده، بهبود یکدست دز در ناحیه‌ی تومور فعال گردید و کاهش دز بلافاصله بعد از آن مشاهده شد. بهبود دز در تومور به دلیل حضور نانوذرات، تأییدی بر نتایج تحقیقات پیشین در این رابطه بود، اما کاهش چشمگیر دز بلافاصله بعد از تومور، نتیجه‌ی حاصل از این تحقیق بود.

واژگان کلیدی: پروتون‌درمانی، فعال‌سازی با نانوذرات طلا، بهبود دز، کد MCNPX

ارجاع: مال میر سیمیه، مولوی علی اصغر، محمدی سعید. برآورد بهبود دز تومور فعال‌سازی شده با نانوذرات طلا در پروتون‌درمانی. مجله دانشکده پزشکی

اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۸): ۱۴۱۴-۱۴۲۲

همکاران و نیز Loeffler و Durante در مطالعات خود نشان دادند که پرتودرمانی توسط یون‌ها، امکان رساندن دز بالا به بافت هدف را مهیا می‌کند و نیز می‌تواند از آسیب رسیدن به بافت سالم به طور چشمگیری جلوگیری کند (۳-۲).

در سال‌های اخیر، استفاده از عناصر با عدد اتمی بالا، برای فعال‌سازی تومور جهت افزایش دز جذبی در آن مطرح شده است. مطالعات انجام شده بر روی اثرات نانوذرات فلزی از جمله طلا، نقره، پلاتینیوم و گادولینیوم، در ترکیب با پرتوهای یون‌ساز نشان داده است

مقدمه

پرتودرمانی، یکی از اصلی‌ترین روش‌های درمان سرطان می‌باشد. Wilson، برای اولین بار ایده‌ی استفاده از پروتون‌ها را در پرتودرمانی مطرح ساخت (۱). پروتون‌درمانی، محاسن زیست‌شناسی پرتوی (Radiobiological) و فیزیکی برجسته‌ای در مقایسه با روش‌های دیگر پرتودرمانی دارد. هدف تمامی روش‌های پرتودرمانی، از بین بردن و نابودی سلول‌های توموری و در عین حال، به حداقل رسانیدن زیان ناخواسته به سلول‌های سالم مجاور می‌باشد. Schardt و

۱- دانشجوی دکتری فیزیک، گروه فیزیک، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۲- استاد، گروه فیزیک، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

۳- استاد، گروه فیزیک، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه پیام نور تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: سیمیه مال میر

Email: s_malmir84@yahoo.com

استفاده از یک ماده‌ی شیمیایی رادیکال آزاد و پروتون‌هایی با انرژی‌های متفاوت، بررسی کردند (۱۷).

Walzlein و همکاران، شبیه‌سازی‌های Monte-Carlo را با استفاده از کد TRAX جهت بررسی اثر احتمالی افزایش دز توسط پروتون یا تابش الکترون در مجاورت نانوذرات متشکل از اتم‌هایی متفاوت با عدد اتمی بالا، انجام دادند (۱۸). با توجه به مطالعات انجام شده، حضور نانوذرات در محیط مورد مطالعه، باعث بهبود دز می‌شود. در نتیجه، فعال‌سازی یک تومور واقعی توسط نانوذرات جهت بهبود دز و به طور طبیعی بهبود درمان بسیار امیدبخش می‌باشد. از این رو، محاسبات بهبود دز در یک تومور فعال شده توسط نانوذرات، جهت ارزیابی دقیق‌تر این روش درمانی ضروری است. در هیچ یک از مطالعات انجام شده، شرایط واقعی یک تومور شبیه‌سازی نشده است؛ در حالی که بررسی بهبود دز، با در نظر گرفتن تطبیق معقولانه‌ی پرتو با شکل تومور لازم می‌باشد. در این راستا، اهمیت بررسی نمایه‌های دز عمقی در توده‌ی هدف با در نظر گرفتن توالی بافت‌های متفاوت جهت بهبود دقت محاسبات و حصول نتایج واقع‌بینانه‌تر واضح است.

با توجه به این که انجام آزمایش‌ها در یک تومور واقعی مشکلات مخصوص به خود را ایجاد می‌کند و هزینه‌های بالایی را می‌طلبد، ارزیابی این روش درمانی با استفاده از آزمایش‌های تجربی مقرون به صرفه نیست. از طرف دیگر، روش Monte-Carlo، روشی محبوب و معمول در همانندسازی تریبرد ذرات می‌باشد. در این روش، مدل آماری همانند آن چه در واقعیت اتفاق می‌افتد، تشکیل می‌شود و با کمک اعداد تصادفی و حرکت تصادفی ذرات مؤثر در پدیده‌ی مورد نظر چندین بار تکرار می‌گردد. از این رو، همانندسازی با روش Monte-Carlo را می‌توان یک آزمایش نظری دانست. بنابراین، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، به کارگیری شبیه‌سازی‌های Monte-Carlo جهت ارزیابی افزایش دز برای پروتون‌درمانی تومور فعال شده با طلا بود. همچنین، شبیه‌سازی ترتیب، ترکیب دقیق و توالی بافت‌های متفاوت حاوی تومور فعال‌سازی شده با طلا، اقدام اصلی در این مطالعه بود.

روش‌ها

کد MCNPX نسخه‌ی ۴/۲: در این مطالعه، محاسبات شار و انباشت انرژی، با استفاده از کد MCNPX (Monte-Carlo N-particle eXtended) نسخه‌ی ۴/۲ انجام پذیرفت. کد MCNPX نسخه‌ی ۴/۲، یک کد Monte-Carlo جدید است که توسط آزمایشگاه محلی لوس آلاموس (Los Alamos National Laboratory) در آمریکا توسعه داده شده

که استفاده از نانوذرات به عنوان فعال‌ساز منجر به افزایش اثر تابش می‌شود (۷-۴). در این روش درمانی، از یک ترکیب شیمیایی متشکل از نانوذره برای نشان‌دار کردن سلول‌های تومور استفاده می‌شود. در واقع، فعالیت شدید سلول‌های سرطانی و عریض بودن مویرگ‌ها در ناحیه‌ی تومور نسبت به بافت سالم، موجب می‌شود که ترکیبات حاوی نانوذرات که دارای مولکول‌های بزرگ‌تری نسبت به مواد مغذی موجود در رگ‌ها هستند، بیشتر در ناحیه‌ی تومور جذب شوند. به دلیل سطح مقطع بالای نانوذرات مورد استفاده، برهم‌کنش‌های قابل توجهی بین نانوذرات و اشعه اتفاق می‌افتد که منجر به تولید ذرات ثانویه‌ای می‌شوند که باعث افزایش دز در ناحیه‌ی حاوی نانوذرات می‌گردند. نانوذرات طلا، به خاطر عدد اتمی بالا، سازگاری زیستی و دارا بودن پتانسیل جهت اصلاح سطح مورد هدف، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند (۸).

Hainfeld و همکاران، از نانوذرات طلا که قطر ۱/۹ نانومتر داشتند، برای ارزیابی بهبود اثر پرتودرمانی در موش استفاده کردند. آن‌ها دریافتند که در طول پرتودرمانی نسبت غلظت طلا در بافت توموری به بافت سالم به طور تقریبی ۸ به ۱ باقی می‌ماند (۱۰-۹). در تحقیق Allen و همکاران، کاهش چشمگیر سلول‌های زنده‌ی تومور پروستات وقتی که سلول‌ها با نانوذرات طلا فعال‌سازی شدند و تحت تابش پروتونی ۱۶۰ مگاالکترون‌ولت قرار گرفتند، گزارش گردید (۱۱). از آن جایی که ایمنی و آزمون‌های لازم جهت استفاده‌ی بالینی از نانوذرات انجام گرفته است و از لحاظ غیر سمی بودن و زیست‌سازگاری بررسی شده‌اند (۱۵-۱۲)، لازم است برای بررسی عوامل مؤثر در این روش مطالعات کمی نیز انجام گیرد.

مطالعاتی که بر روی این روش درمانی در تومور فعال‌سازی شده توسط نانوذره طلا انجام گرفته‌اند، بیشتر جنبه کیفی داشته‌اند و بررسی کمی بر روی افزایش دز و عوامل مؤثر بر آن بسیار نادر بوده است. به عنوان مثال، سلطانی نبی‌پور و Cata-Danil گزارشی از محاسبه‌ی پتانسیل یونیزاسیون با استفاده از روش‌های عددی را ارائه دادند. در مطالعه‌ی پیش‌گفته، برای بافت نرم از آب و برای بافت سخت از کلسیم استفاده و نشان داده شد که پتانسیل یونیزاسیون، یکی از پارامترهای مهم برای محاسبه‌ی دقیق موقعیت قله‌ی براگ (Bragg peak)، می‌باشد (۸).

Martinez-Rovira و Prezado، افزایش دز موضعی در ترکیب پروتون‌درمانی و نانوذرات را به روش شبیه‌سازی Monte-Carlo مطالعه کردند (۱۶). کار آن‌ها به دو مرحله شامل شبیه‌سازی ماکروسکوپی فانتوم آب تحت تابش پرتو پروتونی و شبیه‌سازی نانومتری جهت ارزیابی توزیع‌های دز حول نانوذرات تقسیم می‌شد. Jeynes و همکاران نیز مکانیزم‌های فعال‌سازی با نانوذرات طلا را با

است. این کد، از آخرین کتابخانه‌ی سطح مقطع هسته‌ای استفاده می‌کند و برای ذرات و انرژی‌هایی که اطلاعات آن‌ها در این کتابخانه موجود نیست، مدل‌های فیزیکی را به کار می‌گیرد. کد MCNPX، به طور تقریبی قادر به شبیه‌سازی تمام ذرات در تمام انرژی‌ها می‌باشد و دقت لازم و کافی برای انجام محاسبات شار و دز را دارد. از این رو، با وجود توسعه‌ی کدهای جدیدتر، این کد به وفور در شبیه‌سازی محیط‌های درمان و ارزیابی روش‌های پرتودرمانی مورد استفاده قرار گرفته است (۱۹). در شبیه‌سازی پروتون‌درمانی، به طور معمول روش‌های Monte-Carlo از ترکیب فرایندهای پیوسته بر اساس تاریخچه‌ی چگال شده (Condensed history) و فرایندهای مجزا شامل برهم‌کنش‌های هسته‌ای، تولید ذرات ثانویه و پراکندگی کولنی بر اساس یک مدل مستقیم از هر برهم‌کنش، استفاده می‌کند. در شبیه‌سازی انجام شده، تمام ذرات نوترون، پروتون، الکترون و فوتون در صورت وجود جهت محاسبه‌ی توزیع دز، ردیابی می‌شوند. با این حال، برای محاسبه‌ی انتقال انرژی خطی، تنها پروتون‌های اولیه در نظر گرفته می‌شوند. برای شبیه‌سازی پرتو پروتونی، چشمه‌ای به صورت یک دایره به شعاع ۰/۱ سانتی‌متر در فاصله‌ی ۲۰ سانتی‌متری فانتوم شبیه‌سازی شد؛ به طوری که ذرات پروتونی با انرژی مورد نظر به موازات محور عمود بر سطح به سمت فانتوم تابش شوند. برای دست‌یابی به بالاترین دقت ممکن، انرژی قطع (Cutoff energies) برابر با کمترین مقدار انرژی که توسط کد MCNPX قابل ردیابی است، یعنی ۱ کیلوالکترون‌ولت برای فوتون و الکترون و ۱ مگاالکترون‌ولت برای نوترون و پروتون، در نظر گرفته شد. تعداد $10^5 \times 2/0$ پروتون ردیابی شدند تا خطای نسبی ۰/۱ که مقدار مناسبی برای محاسبات مورد نظر است، فراهم گردد.

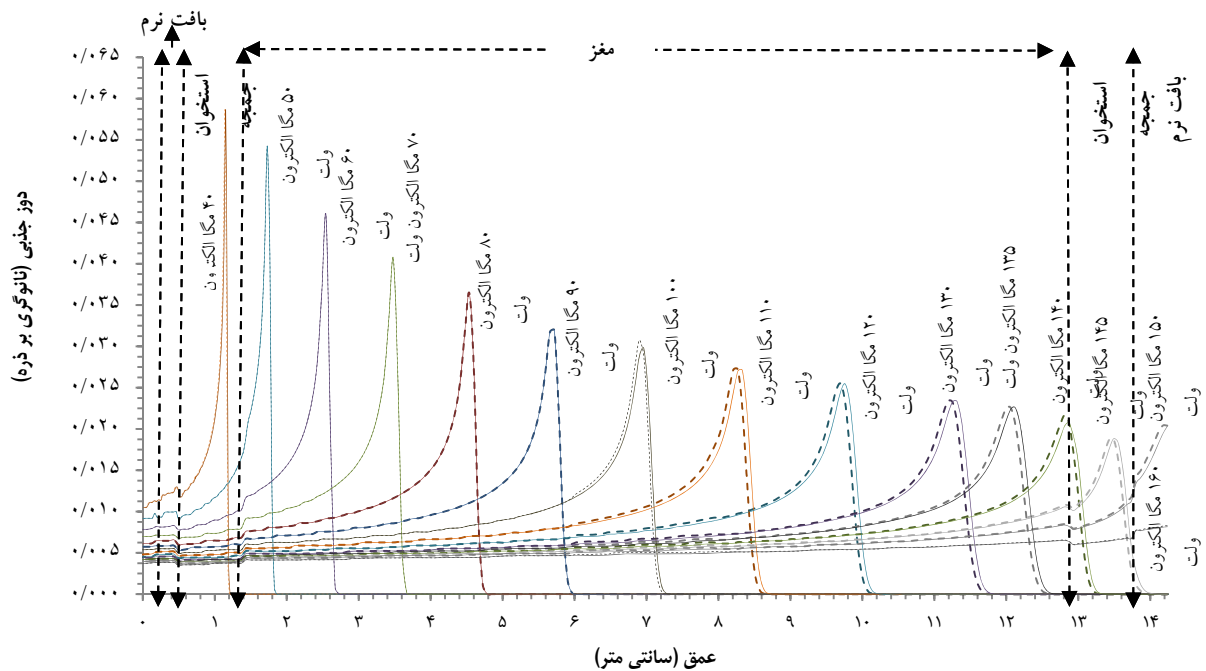
۰/۵ سانتی‌متری در نظر گرفته شد. فاصله‌ی بین صفحه‌ی چشمه و فانتوم در تمام مدل‌ها در ۲۰ سانتی‌متری ثابت نگه داشته شد. نوع و ترکیبات بافت‌ها بر حسب درصد جرمی عناصر مورد استفاده در فانتوم که بر اساس گزارش International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)، در جدول ۱ آمده است (۲۰). تومور فعال شده، با توزیع همگنی از نانوذرات طلا دارای غلظت‌های متفاوت ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم طلا/میلی‌لیتر در نظر گرفته شد. داده‌های مربوط به غلظت طلا از متون تخصصی استخراج گردید (۲۱-۲۳). در این جا، ابعاد جانبی فانتوم بر طبق پیشینه‌ی مقدار فانتوم مغز Medical internal radiation dose-Oak ridge national (MIRD-ORNL) laboratory به صورت ۱۷/۲ در ۱۳/۲ سانتی‌متر در نظر گرفته شد (۲۴).

پیکره‌بندی باریکه: در این مطالعه، از یک باریکه‌ی مدادی (Pencil Beam) با ویژگی‌های خاص روبش نقطه‌ای نوعی، استفاده شد. به منظور پیشینه ساختن دز در ناحیه‌ی تومور و در عین حال، کمینه ساختن آن در بافت‌های سالم مغز، قله‌های براگ بایستی با مجموعه‌ای از وزن‌های مناسب برای هر قله، ترکیب شوند. با استفاده از نمایه‌های دز منفرد حاصل از شبیه‌سازی باریکه‌هایی با انرژی‌های متفاوت، وزن مناسب برای قله‌های منفرد جهت تولید دز پهن شده و ایجاد توزیع دز هموار در عمق هدف به دست آمد. طی محاسبه‌ی دز پهن شده در تومور فعال شده توسط نانوذرات طلا، از وزن‌های به دست آمده در محاسبات مربوط به تومور معمولی استفاده شد تا بهبود دز ناشی از حضور نانوذرات تعیین گردد. در این مطالعه، توموری ۲ سانتی‌متری در عمقی متناظر با برد پروتون‌های ۱۰۰ مگاالکترون‌ولت شبیه‌سازی شد. مطابق روشی که توسط Jia و همکاران ارائه گردید، ابتدا بازه‌ی انرژی پروتون‌ها و سپس، تعداد پرتوهای مدادی پروتون مشخص و آن گاه وزن‌های مربوط به هر یک تعیین گردیدند؛ به طوری که توزیع به طور تقریبی یک‌دست دز بدون افت و خیز در ناحیه‌ی تومور ایجاد گردید (۱۹).

فانتوم سر: هندسه‌ی کلی فانتوم سر استفاده شده در این مطالعه، به صورت مکعبی با لایه‌های پوست انسانی ۰/۲ سانتی‌متری، بافت نرم ۰/۳ سانتی‌متری، جمجمه‌ی ۰/۹ سانتی‌متری و مغز ۱۱/۵ سانتی‌متری، جمجمه ۰/۹ سانتی‌متری و در نهایت بافت نرم

جدول ۱. چگالی جرمی و درصد وزنی ترکیبات عناصر برای بافت‌های مختلف مغز معمولی

بافت	چگالی (گرم/سانتی‌متر مکعب)	پتاسیم	کلر	گوگرد	فسفر	سدیم	کلسیم	اکسیژن	نیتروژن	کوبن	هیدروژن
پوست	۱/۰۹	۰/۱	۰/۳	۰/۲	۰/۱	۰/۲	-	۶۴/۵	۴/۲	۲۰/۴	۱۰/۰
بافت نرم	۱/۰۳	۰/۲	۰/۲	۰/۳	۰/۲	۰/۱	-	۶۰/۲	۲/۷	۲۵/۶	۱۰/۵
جمجمه	۱/۶۱	-	-	۰/۳	۸/۱	۰/۱	۱۷/۶	۴۳/۵	۴/۰	۲۱/۲	۵/۰
مغز	۱/۰۴	۰/۳	۰/۳	۰/۲	۰/۴	۰/۲	-	۷۱/۲	۲/۲	۱۴/۵	۱۰/۷



شکل ۱. تک نمایه‌های دز عمقی برای بیم پروتونی با انرژی بین ۱۴۵-۴۰ مگا الکترون‌ولت و در دو حالت تومور معمولی (خط ممتد) و تومور فعال شده با ۷۵ میلی گرم طلا/میلی لیتر (خط چین).

انرژی‌های متفاوت و برازش مناسب، بازه‌ی انرژی ۱۰۸/۲-۹۱/۶ مگا الکترون‌ولت، به عنوان گستره‌ی انرژی مطلوب برای پهن نمودن قله‌ی براگ به منظور پوشش کل تومور به دست آمد. با توجه به مقدار انحراف معیار نمایه‌های دز عمقی حول انرژی ۱۰۰ مگا الکترون‌ولت، برای به دست آوردن قله‌ی براگ پهن شده‌ی هموار در تومور، باید فاصله‌ی قله‌های براگ مجاور، $0/12$ سانتی متر در نظر گرفته می‌شدند. برای این منظور، ۱۸ نمایه‌ی دز عمقی منفرد لازم بود. پس از تعیین نمایه‌های دز عمقی منفرد مربوط به ۱۸ بیم پروتونی با انرژی درون بازه‌ی مشخص شده، وزن هر یک از نمایه‌های دز عمقی، برای ایجاد دز پهن شده در تومور معمولی محاسبه گردید.

وزن‌های به دست آمده در این مرحله، جهت تعیین قله‌ی براگ پهن شده در تومور فعال شده استفاده گردید تا بهبود دز مشخص شود. قله‌ی براگ پهن شده و عامل بهبود آن در تومور فعال شده توسط نانوذرات طلا با غلظت‌های مختلف، در شکل ۴ آمده است.

بحث

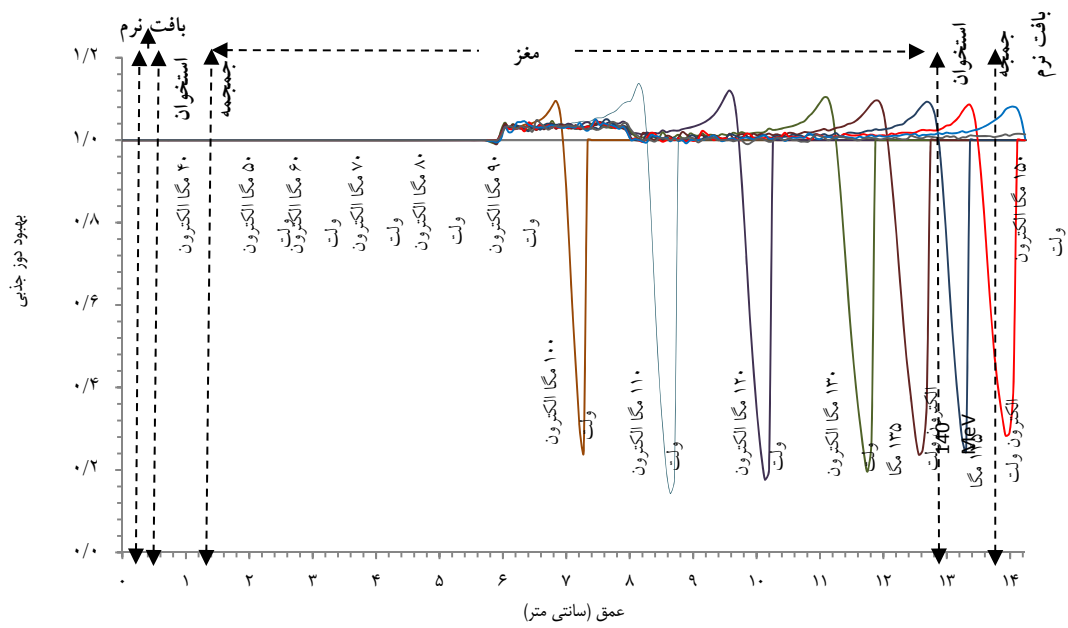
شکل ۱ نشان می‌دهد که تک نمایه‌های دز عمقی در دو حالت مغز حاوی تومور معمولی و مغز حاوی تومور فعال شده مشابه می‌باشند و انحراف اندکی در شکل به دلیل حضور نانوذرات دیده می‌شود. شکل ۲، بیانگر بهبود دز در قله‌ی براگ مربوط به بیم‌های پروتونی است که

یافته‌ها

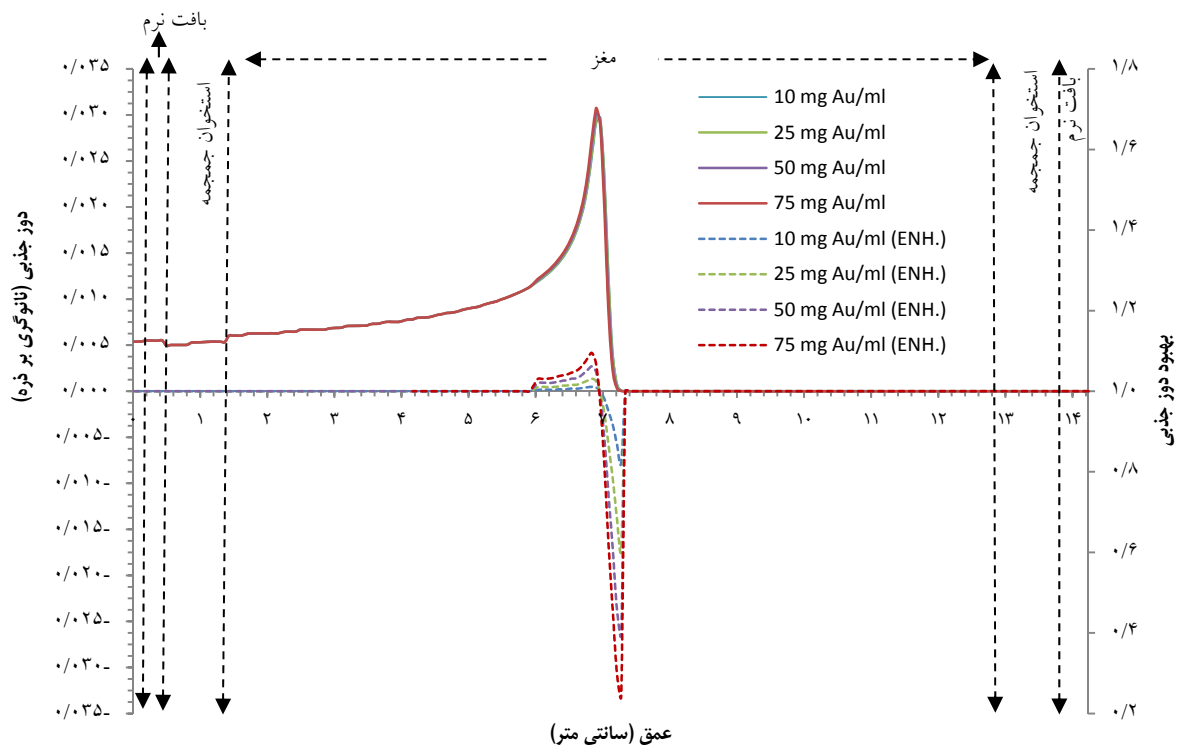
تک نمایه‌ی دز عمقی (قله‌ی براگ): محاسبات قله‌ی براگ برای بیم‌های پروتونی با انرژی‌های ۴۰، ۵۰، ۶۰، ۹۰، ۱۰۰، ۱۲۰، ۱۳۵، ۱۴۰، ۱۴۵ و ۱۵۰ مگا الکترون‌ولت انجام شد. نتایج محاسبات در دو نوع تومور یکی تومور معمولی و دیگری تومور فعال شده توسط نانوذرات با غلظت ۷۵ میلی گرم طلا/میلی لیتر برای تک نمایه‌ی دز عمقی در شکل ۱ آمده است.

برای تعیین وابستگی بهبود دز عمقی به انرژی، توموری حاوی ۷۵ میلی گرم طلا/میلی لیتر نانوذرات طلا در عمق ۷ سانتی متری فانتوم در نظر گرفته شد. عامل بهبود دز به صورت نسبت مقدار دز در فانتوم حاوی تومور فعال شده به مقدار آن در فانتوم حاوی تومور معمولی محاسبه شد. شکل ۲، عامل بهبود دز ناشی از حضور ۷۵ میلی گرم طلا/میلی لیتر نانوذرات طلا را نشان می‌دهد. قله‌ی براگ اولیه و عامل بهبود آن به صورت تابعی از غلظت نانوذرات طلا برای پرتوهای پروتونی ۱۰۰ مگا الکترون‌ولت در شکل ۳ رسم شده‌اند.

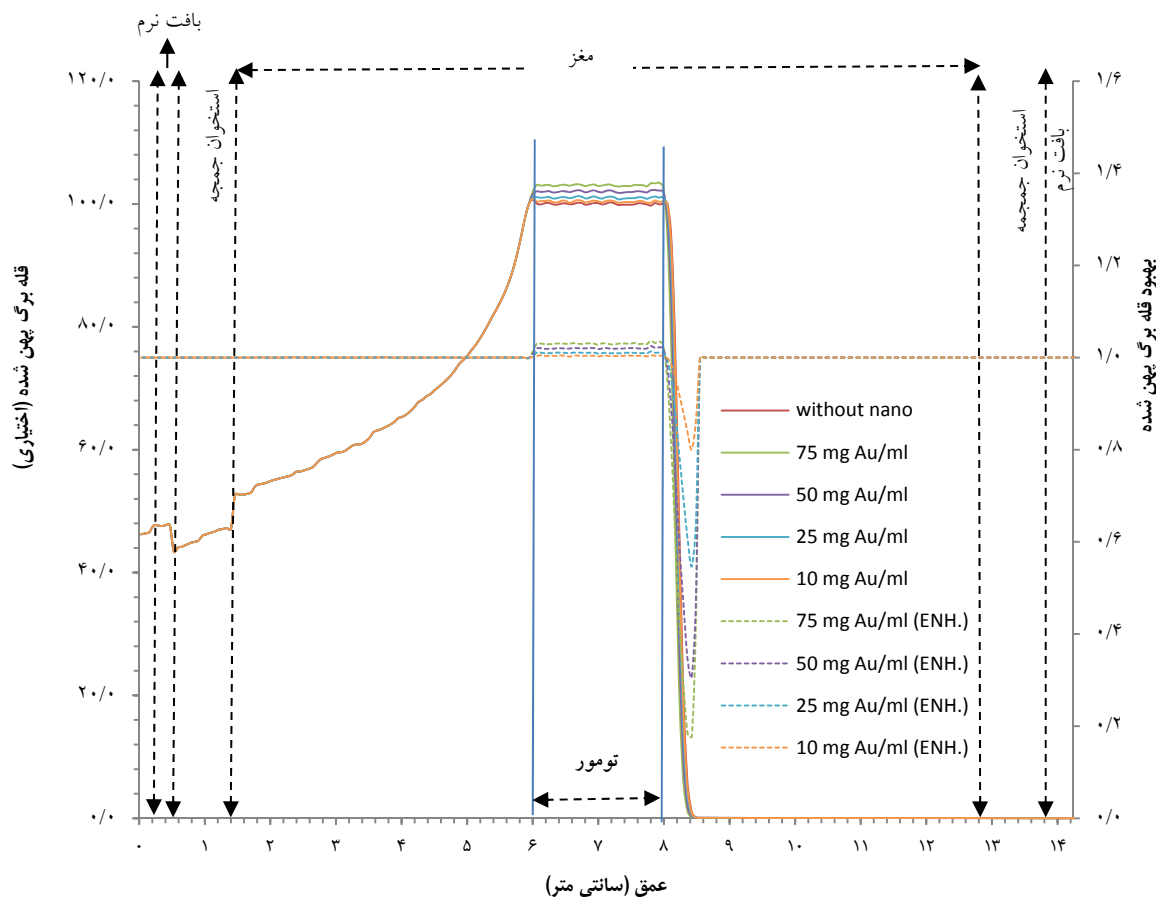
قله‌ی براگ پهن شده (SOBP): برای تعیین قله‌ی براگ پهن شده در تومور واقع در عمقی متناظر با برد باریکه‌ی مدادی پروتونی با انرژی ۱۰۰ مگا الکترون‌ولت، نخست، تومور معمولی در نظر گرفته شد. دزهای عمقی محاسبه شده با انرژی‌های متفاوت که در بخش قبل ارایه شدند، جهت تعیین انرژی‌های متناظر با ناحیه‌ی تومور، مورد استفاده قرار گرفتند. با توجه به محدوده‌ی تفرق قله‌ها برای



شکل ۲. بهبود تک نمایه‌های دز عمقی برای تومور فعال شده با ۷۵ میلی گرم طلا/میلی لیتر



شکل ۳. دز عمقی و بهبود آن برای بیم پروتونی ۱۰۰ مگاالکترون‌ولت با غلظت‌های مختلف طلا



شکل ۴. نمایه‌ی دز پهن شده و بهبود آن برای غلظت‌های مختلف طلا

نانوذرات طلا به قطر ۲۰ نانومتر را درون آن شبیه‌سازی کردند. نتایج کار آن‌ها، مبنی بر بهبود دز و افزایش آن با افزایش چگالی می‌باشد که با نتایج به دست آمده در این تحقیق هم‌خوانی دارد (۲۵).

Tran و همکاران، یک نانوذره‌ی کروی طلا به قطر ۵۰ نانومتر را درون محیطی از جنس آب شبیه‌سازی کردند و تحت تابش پروتونی با انرژی بین ۱۷۰-۲ مگاالکترون‌ولت قرار دادند (۲۶). بر اساس نتایج به دست آمده از تحقیق آن‌ها، حضور نانوذرات باعث بهبود دز در آن ناحیه می‌شود. واضح است که نتایج به دست آمده در این تحقیق، تأییدی بر این موضوع می‌باشد. با توجه به مطالعه‌ی تأییدی بر این موضوع توسط Prezado و Martinez-Rovira، فانتوم‌هایی با ابعاد بزرگ‌تر نیز شبیه‌سازی شدند (۱۶). آن‌ها نتیجه گرفتند که با افزایش ابعاد محیط مورد مطالعه، بهبود دز کاهش می‌یابد و در نتیجه، نتایج فعال‌سازی تابشی که در مطالعات زیست‌شناسی به دست آمده بود، نمی‌تواند به دلیل عوامل فیزیکی باشد، بلکه ممکن است عوامل دیگر همانند فرایندهای شیمیایی و زیست‌شناسی، نقش اصلی در افزایش آسیب‌رسانی به سلول‌های فعال شده را داشته‌اند. تحقیق آن‌ها،

از ناحیه‌ی تومور فعال شده عبور می‌کنند. در این شکل، بهبود یکنواخت دز در ناحیه‌ی تومور مؤید تأثیر مثبت حضور نانوذرات طلا در تومور است. شکل ۳، نشان می‌دهد که افزایش دز با غلظت نانوذرات طلا افزایش پیدا می‌کند. شکل ۴، افزایش یک‌دست دز در تومور و کاهش دره مانند بلافاصله بعد از آن را نشان می‌دهد. این نتیجه‌ی مهمی در راستای به حداقل رسانیدن آسیب غیر ضروری به سلول‌های سالم مجاور و آسیب‌رسانی بیشتر به سلول‌های تومور است. بر اساس محاسبات، بهبود دز ۰/۴، ۱/۱، ۲/۰ و ۳/۰ درصدی در تومور فعال شده با نانوذرات طلا حاصل شده است و بیشترین دز تقلیل یافته در ناحیه‌ی مجاور ۱۹/۹، ۴۵/۳، ۶۹/۲ و ۸۲/۳ درصد به ترتیب برای غلظت‌های ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم طلا/میلی‌لیتر به دست آمد. شایان توجه است که اغلب شبیه‌سازی‌هایی که تا کنون انجام گرفته‌اند، به منظور بررسی اثر ترکیبی نانوذرات و تابش، توسعه یافته‌اند. از این رو، در آن‌ها نانوذرات در ابعاد نانو و اغلب در محیطی از جنس آب در نظر گرفته شده‌اند. به عنوان مثال، Kwon و همکاران، یک فانتوم آب مکعبی به ابعاد $30 \times 30 \times 30$ را در نظر گرفتند و

ترکیبات و توالی بافت‌های سر در نظر گرفته نشده و شرایط واقعی پروتون‌درمانی منظور نگردیده است، بهبود دز تعدیل شده و کاهش دز بلافاصله بعد از ناحیه‌ی تومور، پیش‌بینی نشده است و این نتایج، دستاورد پژوهش ارایه شده در این مقاله می‌باشند.

تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

محاسبات دقیق‌تر بر اساس شرایط واقعی‌تر را پیشنهاد می‌کند. در این تحقیق، نیاز به بررسی واقع‌بینانه‌تر مقدار بهبود دز و نتیجه‌ی حقیقی فعال‌سازی یک تومور با در نظر گرفتن جزئیات یک شرایط واقعی از دیدگاه فیزیکی بررسی و ارایه گردیده است.

لازم به ذکر است که در شبیه‌سازی‌های که تاکنون انجام شده‌اند، انرژی به گونه‌ای تنظیم شده است که ذرات پروتونی از ناحیه‌ی حاوی نانوذره عبور کنند تا تأثیر برهم‌کنش این دو بر بهبود دز مطالعه شود. از آن جایی که در این شبیه‌سازی‌ها شکل واقعی یک تومور،

References

- Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946; 47(5): 487-91.
- Schardt D, Elsasser T, Schulz-Ertner D. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Rev Mod Phys* 2010; 82(1): 383-425.
- Loeffler JS, Durante M. Charged particle therapy--optimization, challenges and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10(7): 411-24.
- Arab-Bafrani Z, Shahbazi-Gahrouei D. Optical, physical and quantum properties of gold nanoparticles and its applications in diagnosis and treatment of Cancers. *J Isfahan Med Sch* 2015; 33(323): 160-70. [In Persian].
- Saberi A, Shahbazi-Gahrouei D, Abbasian M, Fesharaki M, Baharlouei A, Arab-Bafrani Z. Gold nanoparticles in combination with megavoltage radiation energy increased radiosensitization and apoptosis in colon cancer HT-29 cells. *Int J Radiat Biol* 2016. [Epub ahead of print].
- Lacombe S, Sech CL. Advances in radiation biology: Radiosensitization in DNA and living cells. *Surf Sci* 2009; 603(10-12): 1953-60.
- Usami N, Kobayashi K, Hirayama R, Furusawa Y, Porcel E, Lacombe S, et al. Comparison of DNA breaks at entrance channel and Bragg peak induced by fast C6+ ions--influence of the addition of platinum atoms on DNA. *J Radiat Res* 2010; 51(1): 21-6.
- Soltani-Nabipour J, Cata-Danil G. Monte Carlo computation of the energy deposited by heavy charged particles in soft and hard tissue. *UPB Sci Bull* 2008; 70(3): 73-84.
- Hainfeld JF, Dilmanian FA, Slatkin DN, Smilowitz HM. Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60(8): 977-85.
- Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 2004; 49(18): N309-N315.
- Allen C, Borak TB, Tsujii H, Nickoloff JA. Heavy charged particle radiobiology: using enhanced biological effectiveness and improved beam focusing to advance cancer therapy. *Mutat Res* 2011; 711(1-2): 150-7.
- Lasagna-Reeves C, Gonzalez-Romero D, Barria MA, Olmedo I, Clos A, Sadagopa Ramanujam VM, et al. Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393(4): 649-55.
- Mukherjee P, Bhattacharya R, Wang P, Wang L, Basu S, Nagy JA, et al. Antiangiogenic properties of gold nanoparticles. *Clin Cancer Res* 2005; 11(9): 3530-4.
- Shukla R, Bansal V, Chaudhary M, Basu A, Bhande RR, Sastry M. Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. *Langmuir* 2005; 21(23): 10644-54.
- Connor EE, Mwamuka J, Gole A, Murphy CJ, Wyatt MD. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small* 2005; 1(3): 325-7.
- Martinez-Rovira I, Prezado Y. Evaluation of the local dose enhancement in the combination of proton therapy and nanoparticles. *Med Phys* 2015; 42(11): 6703-10.
- Jeynes JC, Merchant MJ, Spindler A, Wera AC, Kirkby KJ. Investigation of gold nanoparticle radiosensitization mechanisms using a free radical scavenger and protons of different energies. *Phys Med Biol* 2014; 59(21): 6431-43.
- Walzlein C, Scifoni E, Kramer M, Durante M. Simulations of dose enhancement for heavy atom nanoparticles irradiated by protons. *Phys Med Biol* 2014; 59(6): 1441-58.
- Jia SB, Hadizadeh MH, Mowlavi AA, Loushab ME. Evaluation of energy deposition and secondary particle production in proton therapy of brain using a slab head phantom. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014; 19(6): 376-84.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues (Report 46). Bethesda, MD: ICRU; 1992.
- Kraft G. Tumor therapy with heavy charged particles. *Prog Part Nucl Phys* 2000; 45: S473-S544.
- Pedroni E, Bacher R, Blattmann H, Bohringer T, Coray A, Lomax A, et al. The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realization. *Med Phys* 1995; 22(1): 37-53.
- Haberer T, Becher W, Schardt D, Kraft G. Magnetic scanning system for heavy ion therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 1993; 330(1): 296-305.

24. Eckerman K, Cristy M, Ryman JC. The ORNL Mathematical Phantom Series. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory; 1996.
25. Kwon J, Sutherland K, Hashimoto T, Shirato H, Date H. Spatial distributions of dose enhancement around a gold nanoparticle at several depths of proton Bragg peak. Nucl Instrum Methods Phys Res B 2016; 384: 113-20.
26. Tran HN, Karamitros M, Ivanchenko VN, Guatelli S, McKinnon S, Murakami K, et al. Geant4 Monte Carlo simulation of absorbed dose and radiolysis yields enhancement from a gold nanoparticle under MeV proton irradiation. Nucl Instrum Methods Phys Res B 2016; 373: 126-39.

The Evaluation of Dose Enhancement within Gold Nanoparticle Radio-Sensitized Tumor Using Proton Therapy

Somayeh Malmir¹, Ali Asghar Molavi², Saeed Mohammadi³

Original Article

Abstract

Background: Because of its radio-biological and physical advantages, proton therapy method is highly popular compared to other radiotherapy methods. Recent attempts at enhancing dose in tumors and reducing dose in adjacent tissues have been mainly relying on the use of metal nanoparticles with the aim of activating tumors. Numerous qualitative studies have been carried out on the safety and clinical use of gold nanoparticles and the results have been promising. However, some quantitative studies should be conducted to examine the factors affecting this method. With respect to the performance of Monte Carlo Method in simulation of the particles transport, the aim of this article was to obtain the dose enhancement in tumor sensitized by gold nanoparticles (GNPs) using MCNPX code.

Methods: A slab head phantom with homogenized-GNPs-aided tumor was considered to simulate proton therapy in brain tissue. Monte Carlo simulation was performed using MCNPX code to assess the dose and its enhancement in a radio-sensitized tumor by GNPs using proton therapy.

Findings: The Bragg peak calculations were conducted for proton beams with energies in the range of 40-150 MeV. Dose and its enhancements in tumor were obtained for several concentrations. Then, Spread-out Bragg Peak (SOBP) was evaluated.

Conclusion: According to our calculations, if the protons energy is high enough so that they can pass the sensitized tumor; dose will be improved in Bragg peak and then, will decrease immediately. In addition, in relation to the SOBP, solid dose enhancement in sensitized tumor and decreasing the dose immediately after it, were concluded. Dose enhancement due to the presence of nanoparticles in the tumor confirms the results of previous research. But, a significant reduction in the dose immediately after the tumor was the result of this research.

Keywords: Proton therapy, Gold nanoparticles (GNPs) radio-sensitization, dose enhancement, MCNPX Code

Citation: Malmir S, Molavi AA, Mohammadi S. **The Evaluation of Dose Enhancement within Gold Nanoparticle Radio-Sensitized Tumor Using Proton Therapy.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(408): 1414-22.

1- PhD Student, Department of Physics, Payame Noor University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Physics, School of Basic Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

3- Professor, Department of Physics, School of Basic Sciences, Payame Noor University of Tehran, Tehran, Iran

Corresponding Author: Somayeh Malmir, Email: s_malmir84@yahoo.com