

مروری بر تکنیک هادرون درمانی

سید محمد جواد مرتضوی: استاد و متخصص فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات حفاظت در برابر پرتوهای یونساز و غیر یونساز، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. mm.ortazavi@sums.ac.ir

* **سید محمد امین حسینی:** استادیار و متخصص فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات حفاظت در برابر پرتوهای یونساز و غیر یونساز، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران (نویسنده مسئول). hosseini_sma@sums.ac.ir

سید یژن جیا: استادیار و متخصص فیزیک، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک، دانشگاه بجنورد، بجنورد، ایران. zjabijan@gmail.com

سید ربیع مهدوی: استادیار و متخصص فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. srmahdavi@hotmail.com

علیرضا مهدیزاده: استادیار و متخصص فیزیک پزشکی، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. mehdizade@sums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۷

چکیده

با وجود پیشرفت‌های زیاد در پرتو درمانی آفت نمایی فوتون‌های اولیه بواسطه‌ی ماهیت برهمکنش فوتون با ماده به عنوان اصلی‌ترین چالش باقی مانده است. فوتون‌ها برد خوش-تعریفی ندارند و دز آن‌ها به طور نمایی کاهش می‌یابد، لذا، اندام‌های قبل و پس از ناحیه‌ی مورد نظر، دز قابل توجهی دریافت می‌کنند. امروزه، تکنیک‌های جدید بر پایه باریکه‌های ذرات باردار پروتون و کربن در بسیاری مراکز پرتو درمانی در سراسر جهان گسترش یافته‌اند. ذرات باردار مذکور در انتهای بردشان چگالی یونش بالایی دارند و بیشتر انرژی‌شان را در انتهای مسیر آزاد می‌کنند که به صورت قله‌ای با یک فرود نهایی شدید به نام قله‌ی براگ ظاهر می‌شود. برتری‌های فیزیکی برای مقاصد درمانی، نظیر: برد خوش-تعریف، و فقدان دز خروجی، ذرات باردار را به ابزار بسیار خوبی برای انتقال دز فیزیکی بیشتر به بافت سرطانی و در عین حال دز کمتر به بافت سالم اطراف، تبدیل کرده است. علاوه بر برتری فیزیکی می‌توان به خواص مطلوب رادیوبیولوژیکی آنها اشاره نمود و بدین ترتیب احتمال کنترل تومور نیز افزایش می‌یابد. با این همه، مقداری دز ناخواسته‌ی ناشی از نوترون‌ها و فوتون‌های ثانویه، به نواحی دور از بافت هدف، دغدغه‌ای است که جای خود را دارد. تا دهه ۹۰ میلادی درمان با باریکه‌های پروتونی تنها در مراکز تحقیقاتی انجام می‌شد. پس از آن مراکز بیمارستانی مخصوص درمان با ذرات باردار مشغول به کار شدند و با توسعه روزافزون اینگونه مراکز هزینه‌های کلی درمان نیز تا حدودی کاهش یافته و این روند با احداث مراکز جدید در حال ادامه است.

کلیدواژه‌ها: هادرون درمانی، پرتودرمانی با ذرات باردار پروتون و کربن، سیستم تحویل دز، شتاب دهنده‌های پزشکی.

مقدمه

هادرون درمانی، که گاهی ذره درمانی، یون درمانی و یا درمان با ذرات باردار سنگین نامیده می‌شود (۱)، نوعی روش پرتودرمانی از راه دور با به کارگیری از هادرون‌ها می‌باشد. هادرون به ذراتی نظیر نوترون، پروتون، کربن و یون‌های سنگین‌تر اطلاق می‌شود که خود از ذرات بنیادی کوارک تشکیل یافته‌اند. امروزه استفاده از باریکه‌های پروتونی و یون‌های کربن بیشترین کاربردها را در هادرون درمانی دارد (۱ و ۲) که در این مقاله عبارت ذرات باردار سنگین به آن‌ها

اطلاق می‌گردد.

در پرتو درمانی، هدف، رساندن هرچه بیشتر دز به بافت‌های سرطانی یا تومور است، به طوری که کمترین آسیب به بافت‌های سالم مجاور تومور وارد شود (۳). استفاده از فوتون در پرتودرمانی (فوتون درمانی) تنها چند سال پس از کشف پرتو ایکس توسط ویلهم رونتگن در پایان قرن نوزدهم آغاز گردید. امروزه فوتون درمانی با استفاده از کبالت-۶۰ و پرتوهای ایکس بسیار متداول است به گونه‌ای که نام پرتو درمانی با فوتون درمانی گره خورده است (۴ و ۵). تکنیک‌های فوتون درمانی

بافت های سالم را به میزان بیشتری از آسیب های ناخواسته حفظ نموده و بدین ترتیب کاهش عوارض جانبی نظیر سرطان های ثانویه (۱۴-۱۱) را به دنبال دارد که در شکل ۳ مقایسه توزیع دز با پرتودرمانی اشعه ایکس و پروتون بوضوح به تصویر کشیده شده است.

به علاوه ذرات باردار سنگین انتقال انرژی خطی (LET: linear energy transfer) بالاتر و در نتیجه اثرات نسبی رادیوبیولوژیکی (RBE: relative biological effectiveness) بیشتری نسبت به فوتون ها و الکترون ها دارند. این بدان معناست که بازده پاسخ درمانی سلول های سرطانی از طریق برهمکنش مستقیم با ملکول DNA در هسته سلول ها و در نتیجه احتمال شکست دوگانه (DSB: double strand break) بالا رفته (۱۷ و ۱۸) و به علاوه درمان تومورهای مقاوم در برابر ایکس و گاما را امکان پذیر می سازند (۱۹).

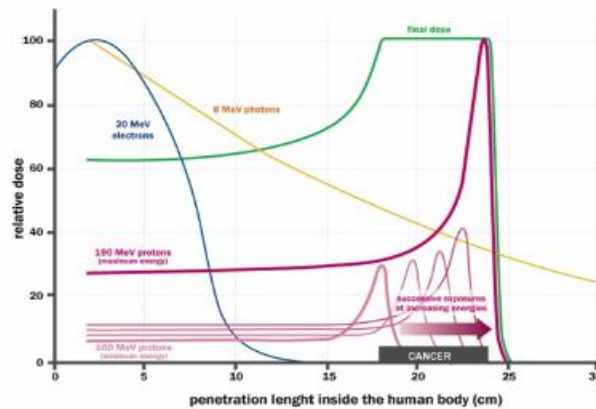
از طرفی دیگر ذرات باردار سنگین قابلیت افتراق در میدان های مغناطیسی را دارند که این قابلیت مهم منجر به طراحی سیستم های تحویل دز بادقت بالا و همچنین امکان طراحی شتاب دهنده ها با انرژی های بالا را فراهم آورده است (۱۳ و ۲۰). دیگر اینکه ذرات باردار سنگین خصوصاً کربن (که دارای جرم ۱۲ برابر پروتون می باشد) جهت نفوذ در عمق همسان با پروتون به انرژی های بالاتری نیاز دارند، منجر به واکنش های هسته ای با عناصر تشکیل دهنده بافت ها نظیر کربن، اکسیژن و نیتروژن گردیده و متعاقب آن رادیوایزوتوپ های پوزیترون زا تولید می شوند که از این خاصیت می توان تصاویر در حین و بعد از درمان توسط دوربین های برشنگاری با پوزیترون (PET: Positron Emission Tomography) تهیه نمود (۳ و ۲۳-۲۱) که در بخش های بعدی این موارد با جزئیات بیشتری شرح داده شده اند. در ادامه این مقدمه، تاریخچه ای مختصر از مراکز هادرون درمانی و تجهیزات مورد نیاز مراکز هادرون درمانی شرح داده شده اند.

طی سالیان زیادی تکامل یافته اند و روش های جدیدی ابداع شده اند که تمامی آن ها در نهایت هدف مشترکی را دنبال می کنند، که همان متمرکز کردن دز جذبی روی بافت هدف (هدف درمان) و تا حد امکان، خارج نگاه داشتن اندام های سالم و به خصوص حساس از حوزه ی تشعشع است. یکی از تکنیک های پیشرفته، اعمال چندین میدان درمانی مختلف با شدت های تعدیل شده (IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy) می باشد (۶ و ۷) که در شکل ۱ نشان داده شده است.

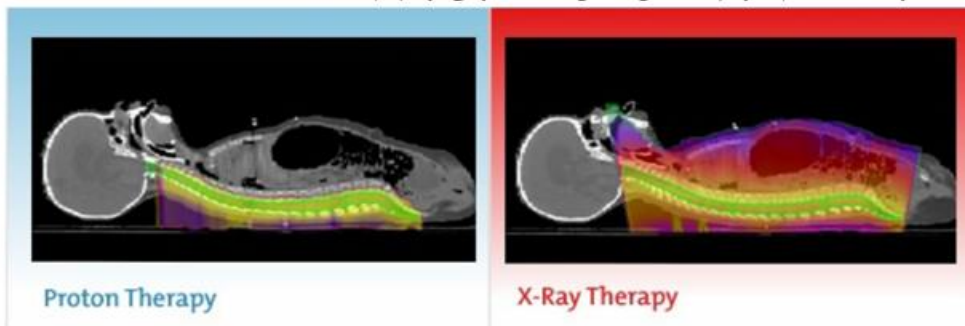
یکی از معایب فوتون درمانی از نحوه توزیع دز در بافت های سالم که قبل و بعد از تومور قرار گرفته اند ناشی می شود بدین صورت که بخش اعظم دز به بافت های سالم به ویژه قبل از تومور تحویل داده می شود و به اصطلاح بافت های سالم درحالی که تابش فوتون ها قرار می گیرند (۱). از این رو، حتی با بهره گیری از تکنیک های پیشرفته فوتون درمانی نظیر IMRT، تمرکز دز روی تومور به خوبی قابل انجام نیست و اتلاف انرژی در نواحی قبل و بعد از تومور و وجود دز خروجی و در نتیجه آسیب به بافت های سالم نیز اجتناب ناپذیر است (۹). این واقعیت در شکل ۲ نشان داده شده است. در عوض برخلاف ذراتی نظیر فوتون و الکترون که دز زیادی را در لایه های سطحی (نظیر پوست) و بافت زیرین و یا زبرین توزیع می کنند، ذرات باردار سنگین می توانند بسته به میزان انرژی آنها عمیق بیشتری در بافت را طی کنند و به یکباره بخش اعظمی از انرژی خود را در پایان مسیر به نقطه هدف تحویل و بلافاصله متوقف شوند که بیشینه دز در منحنی نشان داده شده در شکل ۲ به قله ی براگ (Bragg peak) معروف است (۱۰). از دیگر خواص جذاب فیزیکی ذرات باردار سنگین که در شکل ۲ نشان داده شده، می توان به قابلیت پهن شدگی قله براگ (SOBP: Spread Out Bragg Peak) در حجم هدف اشاره نمود بدین طریق که از چندین قله براگ مدوله شده با انرژی های متفاوت می توان بهره جست و با این ویژگی های منحصر به فرد توزیع دز، می توان



شکل ۱- در روش IMRT پرتودهی با اشعه ایکس به وسیله یک شتاب دهنده خطی مجهز به کولیماتور چند برگه (Multileaf) انجام می شود (کولیماتور به شکل دادن دقیق پرتوها کمک میکند) و با چرخش دستگاه به دور بدن بیمار، پرتوها از زوایای مختلف و پس از تعدیل شدت مناسب وارد بدن می شوند به طوری که توزیع دز پرتو ها در محل تومور تا حد امکان با شکل آن تطبیق یابد (۸).



شکل ۲- نمودار توزیع دز نسبی بر حسب عمق نفوذ در بافت های بدن برای نظیر الکترون، فوتون و پروتون. بر طبق نمودار، الکترون و فوتون بخش اعظم انرژی را را لایه های سطحی آزاد می کنند در حالی که پروتون قابلیت تحویل دز را در لایه های عمقی تر (تومور) و قابلیت تنظیم برد با تغییر انرژی را دارد و در نتیجه باعث حفظ بیشتر بافت های سالم نظیر آنچه در شکل ۳ نشان داده شده نیز می گردد (۱۵).



شکل ۳- مقایسه کیفی توزیع دز در یک دختر بچه چهارساله مبتلا به مدولوبلاستوما در پرتودرمانی با اشعه ایکس (سمت راست) و پروتون (سمت چپ). واضح است که با استفاده از پروتون بافت های سالم قبل و بعد از هدف به میزان بیشتری از آسیب حفظ شده اند و بدین ترتیب عوارض جانبی پس از پرتودرمانی کاهش می یابد (۱۶).

Accelerator) واقع در Chiba گزارش نمود و به دنبال آن جهان شاهد پیشرفت چنین مراکزی خصوصاً در ایالات متحده و اروپا نظیر مراکزی چون HIT (Heidelberg Institute of Technology) و GSI در آلمان (۲۹)، CNAO و CATANA در ایتالیا (۱ و ۳۰) بوده است.

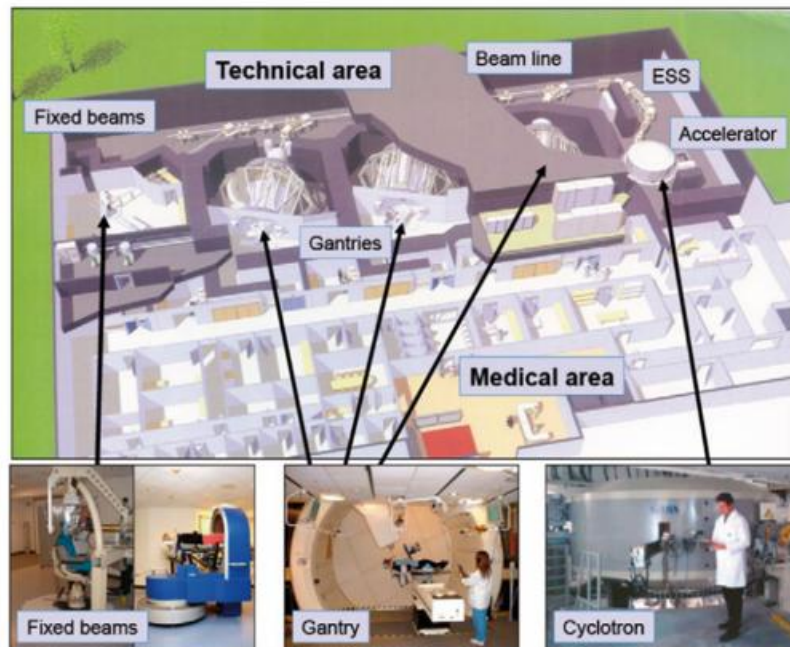
در سال‌هایی که از به کارگیری تکنیک هادرون درمانی می‌گذرد، آمارها نشان می‌دهد که علاقه به باریکه‌های پروتونی و یون‌های کربن جهت مقاصد درمانی رو به افزایش بوده است. آمار دقیقی از مراکز فعال و در حال راه اندازی و همچنین تعداد بیمارانی که تحت درمان قرار گرفته‌اند، هر ساله توسط PTCOG (Particle Therapy Cooperative Group) منتشر می‌گردد (۳۱). بر طبق آخرین آماري که در سال ۲۰۱۵ منتشر شده است نزدیک به ۵۳ مرکز هادرون درمانی در سرتاسر جهان در حال فعالیت بالینی می‌باشند و در مراکز مذکور تاکنون بیش از ۱۲۳۰۰۰ بیمار تحت درمان با پروتون و کربن قرار گرفته‌اند که سهم پروتون نزدیک به ۱۰۸۰۰۰ بوده است. به علاوه آمار منتشر شده نشان می‌دهد که تعداد مراکز در حال ساخت و راه اندازی رو به افزایش است.

تجهیزات یک مرکز هادرون درمانی

به منظور بهره‌جستن از خواص مطلوب ذرات بارداری نظیر پروتون و کربن که بدان اشاره گردید، هر مرکز باید به یک سری از ابزارها مجهز گردد تا بتواند در نهایت یک دز مطلوب را به بیمار تحویل دهد به طوری که بیشترین مقدار دز طراحی شده را به هدف (تومور) تحویل و در عوض کمترین آسیب را به بافت‌های مجاور تحمیل کند. جهت درمان تومورهای عمیق، باید از ذراتی با عمق نفوذ تا ۲۵ سانتی‌متر بهره‌گرفته شود که این میزان معادل حداکثر انرژی ۲۵۰ مگا الکترون ولت برای پروتون و ۴۸۰۰ مگا الکترون ولت برای یون‌های کربن می‌باشد (۱۳) از طرفی برای تحویل ۲ گری دز در یک لیتر در واحد دقیقه نیاز به جریانی معادل ۱ نانو آمپر و ۱/۱ نانو آمپر به ترتیب برای پروتون و کربن می‌باشد (۱ و ۲). این

وضعیت مراکز هادرون درمانی در سرتاسر جهان

آغاز هادرون درمانی به اختراع سیکلوترون در سال ۱۹۳۰ بر می‌گردد در آن زمان ارنست لورنتس به کمک برادرش جان در دانشگاه برکلی ایالت متحده آمریکا به ساخت اولین سیکلوترون مبادرت ورزیدند. دو کاربرد اساسی این نوع شتاب دهنده‌ها شامل ساخت ایزوتوپ‌های پرتوزا و استفاده در تولید نوترون‌های سریع جهت مقاصد درمانی بود (۱). هر چند قبل از آن هانری براگ در سال ۱۹۰۳ قله براگ را کشف کرده بود (۲۴) ولی ایده پهن کردن قله براگ (SOBP) اولین بار توسط رابرت ویلسون با قرار دادن مواد کاهنده انرژی در مسیر باریکه‌های پروتونی تک انرژی به واقعیت پیوست و استفاده از پروتون برای مقاصد درمانی در سال ۱۹۴۶ در هاروارد توسط ایشان پیشنهاد گردید (۲۵). بدین ترتیب اولین بیمار در سال ۱۹۵۴ در آزمایشگاه لاورنس برکلی تحت درمان با پرتوهای پروتون قرار گرفت. در فاصله کوتاهی پس از این اتفاق مهم لارسون و همکاران با استفاده از سنکروسیکلوترون جدید در مرکز آپسالا (Uppsala) سوئد، استفاده از پهن کردن قله براگ (SOBP) برای درمان تومورهای مغزی را گزارش نمودند. بین سال‌های ۸۰-۱۹۶۰م تلاش‌های هدفمندی جهت گسترش مراکز پروتون درمانی صورت پذیرفت که از جمله می‌توان به مراکز Dubna در روسیه (۱۹۶۷)، Chiba در ژاپن (۱۹۷۹) و PSI (Paul Scherrer Institute) در سوئیس (۱۹۸۴) اشاره نمود. قابل ذکر است که همه مراکز پروتون درمانی تا این زمان همه در آزمایشگاه‌های فیزیک هسته‌ای واقع بودند (۲۶) ولی در سال ۱۹۹۰ سرآغاز مهمی جهت انتقال و تاسیس سایر مراکز در بیمارستان‌ها بود، به طوری که اولین مرکز پایه بیمارستانی در مرکز پزشکی دانشگاه لومالیندا (LLUMC: Loma Linda Medical University Center) در جنوب کالیفرنیا راه اندازی گردید (۲۷ و ۲۸). از طرف دیگر دانشمند ژاپنی Y. Hairo در سال ۱۹۹۴، اولین استفاده بالینی از یون‌های شتاب دار کربن را از مرکز HIAMAC (Heavy Ion Medical



شکل ۴- طرحواره کلی از یک مرکز پروتون درمانی مجهز شده به یک ماشین شتاب دهنده، سه اتاق درمان با گانتری‌های چرخان و یک اتاق با یک خط باریکه افقی طراحی شده توسط شرکت تجاری IBA برگرفته از منبع (۲)

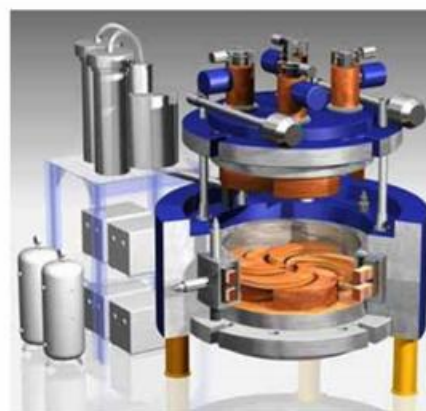
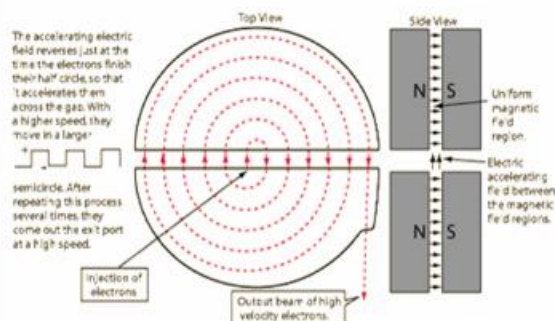


شکل ۵- خط باریکه افقی مرکز پروتون‌درمانی کاتانا در ایتالیا جهت درمان تومورهای چشمی

عمق نفوذ و جریان ذکر شده توسط ماشین های شتاب دهنده و در حال حاضر در سیکلوترون ها و سنکروترون های پزشکی تامین می گردد. در شکل ۴ یک طرح نمادین از یک مرکز مدرن هادرون درمانی به تصویر کشیده شده است. همان طور که ملاحظه می شود مرکز هادرون درمانی از یک سری تجهیزات پیچیده تشکیل شده، به طوری که یک شتاب دهنده به چندین اتاق درمان توسط خطوط انتقال پرتو متصل گردیده است. اتاق های درمان معمولاً با یک خط پرتو ثابت - که معمولاً افقی یا عمودی و گاهی هر دو یا به یک گانتری چرخان مجهز می شوند. در حالت آخر ارتفاع گانتری به ۱۰ متر و به وزن تا ۱۰۰ تن برای پروتون درمانی می رسد که توسط یک دسته آهن ربا پرتو هدایت شده و در جهات مختلف به بیمار تابیده می شود (۲). هدف اصلی این قسمت هدایت و انتقال پرتوهای ذرات باردار سنگین از شتاب دهنده به اتاق های درمان و همچنین شکل دهی و تشکیل *SOBP* مناسب جهت رسیدن دز مطلوب به بیمار می باشد. با هدف شناخت بهتر این تجهیزات در بخش بعدی شتاب دهنده ها، سیستم های تحویل دز و خطوط انتقال اشعه ذرات باردار سنگین با جزئیات بیشتری بیان شده اند.

شتاب دهنده‌ها: برخلاف پرتودرمانی سنتی که هر اتاق درمان با یک شتاب دهنده خطی مجهز

عمق نفوذ و جریان ذکر شده توسط ماشین های شتاب دهنده و در حال حاضر در سیکلوترون ها و سنکروترون های پزشکی تامین می گردد. در شکل ۴ یک طرح نمادین از یک مرکز مدرن هادرون درمانی به تصویر کشیده شده است. همان طور که ملاحظه می شود مرکز هادرون درمانی از یک سری تجهیزات پیچیده تشکیل شده، به طوری که یک شتاب دهنده به چندین اتاق درمان توسط خطوط انتقال پرتو متصل گردیده است. اتاق های درمان معمولاً با یک خط پرتو ثابت - که معمولاً افقی یا عمودی و گاهی هر دو یا به یک گانتری چرخان مجهز می شوند. در حالت آخر ارتفاع گانتری به ۱۰ متر و به وزن تا ۱۰۰ تن برای



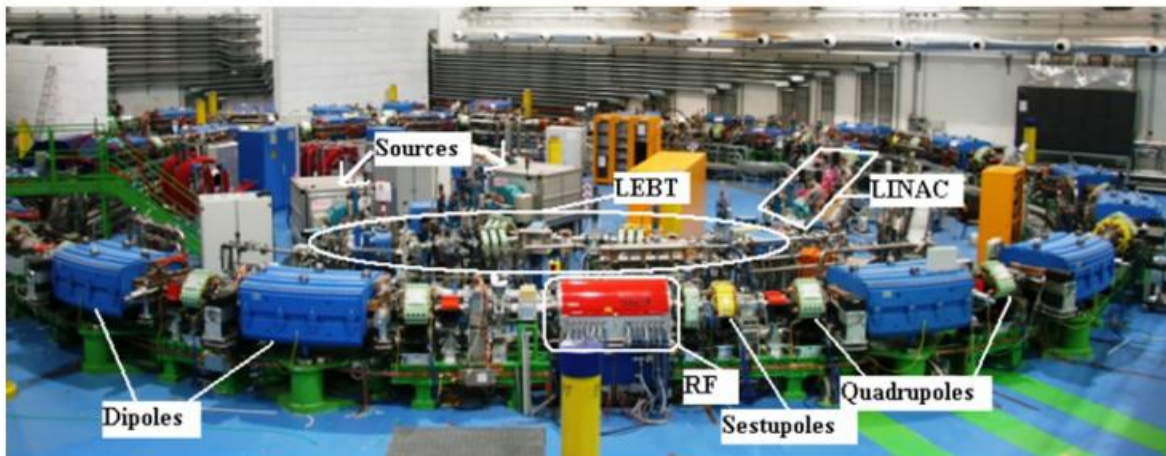
شکل ۶- مسیر ذرات در یک سیکلوترون که همزمان در یک میدان الکتریکی و مغناطیسی شتاب می‌گیرند (چپ). نمایی از یک سیکلوترون با استفاده از ابرسانها که منجر به کاهش وزن آن تا ۸۰ تن گردیده است. ساخت کمپانی آلمانی ACCEL (راست).

(۲). از دیگر ویژگی‌های خاص سیکلوترون‌ها اینست که دارای یک باریکه خروجی پیوسته با شدت ثابت و انرژی حداکثری ثابت (۲۵۰ مگا الکترون ولت) می‌باشند که این ویژگی به اصول شتاب ذرات در سیکلوترون‌ها بر می‌گردد، به طوری که ذرات در یک فرکانس ثابت و در حضور میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی شتاب می‌گیرند که در شکل ۶- چپ به تصویر کشیده شده است.

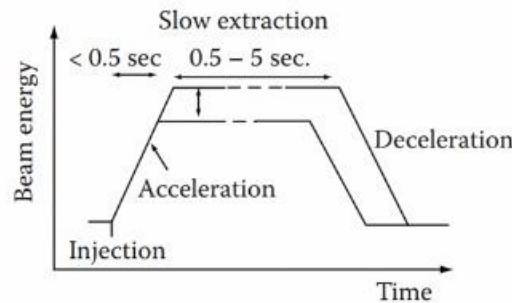
یک محدودیت اساسی در طراحی سیکلوترون‌ها جهت شتاب دادن ذرات در محدوده انرژی‌های مذکور، وزن و قطر بالای آن به علت استفاده از مس در ساخت سیم پیچ‌ها برای تولید میدان‌های مغناطیسی قوی بوده است، اما امروزه با استفاده از مواد ابررسانا در ساخت آهن ربا‌های سیکلوترون (شکل ۶- راست) این مشکل تا حد زیادی مرتفع شده است (۳۵ و ۳۶). در عوض در سنکروترون‌ها (شکل ۵) ذرات در یک میدان الکتریکی و مغناطیسی با فرکانس‌های متغیری شتاب می‌گیرند (۳۵). فرآیند شتاب ذرات در یک سنکروترون توسط شبکه‌ای از آهن ربا‌های دوقطبی (Bending magnets)، چهار قطبی (Quadruple magnets) و شش قطبی (Sextuple magnets) صورت می‌گیرد که به فرآیند شتاب ذرات در سنکروترون در مراجع (۳۹-۳۵) اشاره شده است. در طراحی سنکروترون‌ها، به منظور کاهش قطر حلقه معمولاً از یک شتاب دهنده خطی یا سیکلوترون درون یا بیرون از حلقه

می‌شود، در هادرون درمانی یک شتاب دهنده برای تمامی اتاق‌های درمان استفاده می‌شود، از این رو انتخاب شتاب دهنده ذرات همیشه مساله مهم و کلیدی در طراحی و تجهیز مراکز هادرون درمانی بوده است (۲). در حال حاضر سیکلوترون و سنکروترون دو نوع شتاب دهنده پرکاربرد در درمان با پروتون و کربن محسوب می‌شوند. علاوه بر مزیت‌های هادرون درمانی در درمان تومورهای عمیق که قبلاً بدان اشاره گردید، از این تکنیک می‌توان برای درمان تومورهای غیر عمیق نظیر درمان ملانوم‌های چشمی بهره جست. در این حالت می‌توان از پروتون‌های شتاب داده شده توسط یک سیکلوترون با حداکثر انرژی ۶۰ مگا الکترون ولت (معادل حداکثر عمق نفوذ تقریبی ۳ سانتی متر) استفاده شود که بعنوان نمونه می‌توان به مرکز کاتانا در ایتالیا در شکل ۵ اشاره نمود (۳۳-۳۴).

در حال حاضر بمنظور درمان تومورهای عمیق‌تر از ماشین‌های سیکلوترون و سنکروترون استفاده می‌شود، به طوری که برای عمق معادل ۲۷-۳ سانتی متر در فانتوم آب به پروتون‌های معادل با ۲۵۰-۶۰ مگا الکترون ولت و برای یک عمق ۲۰-۳ سانتی متر به کربن‌های با انرژی ۴۸۰۰-۱۲۰۰ مگا الکترون ولت نیاز خواهد بود. تاکنون از سیکلوترون عمدتاً به منظور شتاب دادن پروتون استفاده می‌شوند در حالیکه ماشین‌های سنکروترون قابلیت شتاب دادن هر دو ذره را دارند



شکل ۷- نمای ماشین سنکروترون مرکز CNAO در ایتالیا متشکل از دو چشمه اصلی و یک شتاب دهنده خطی که درون حلقه اصلی ماشین طراحی شده اند. شبکه ای از آهن رباهای دوقطبی، چهارقطبی و شش قطبی هدایت ذرات در مسیر دایره‌ای را به عهده دارند. این در حالی است که با این طراحی ویژه قطر ماشین به ۲۰ متر رسیده است.



شکل ۸- نمای تشکیل یک چرخه در سنکروترون شامل: الف) تزریق دست های از ذرات، ب) شتاب گرفتن ذرات تا انرژی دلخواه، ج) انتشار آهسته و مداوم (Spill)، د) عاری سازی ماشین از ذرات استفاده نشده و آماده سازی برای چرخه بعدی.

به حلقه اصلی تزریق می شوند و سپس ذرات شتاب داده می شوند و به محض رسیدن به انرژی دلخواه و مد نظر کاربر، مرحله انتشار (Spill) در مدت زمان کوتاهی اتفاق می افتد و در مرحله آخر عاری سازی شتاب دهنده از ذرات استفاده نشده و آماده سازی ماشین برای چرخه بعدی صورت می گیرد (۳۵).

سیستم تحویل دز: سیستم تحویل دز در هادرون درمانی نقش کلیدی را در تمام فرآیند درمان ایفا می کند. از آنجا که باریکه خروجی از شتاب دهنده بدون شکل (عدم انطباق با شکل تومور) می باشد، سیستم‌های تحویل دز اجازه تبدیل یک پرتو بدون شکل به توزیع دز سه بعدی را دارند به طوری که با دز محاسبه شده مطابقت داشته باشد (۲). براساس نحوه پهن کردن عرضی و همچنین پهن نمودن منحنی دز عمقی سیستم‌های تحویل دز به دو دسته کلی تقسیم

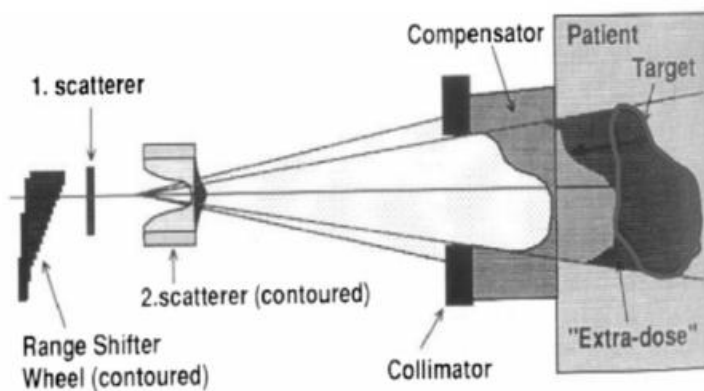
اصلی استفاده می شود که ذرات تا ۷ مگا الکترون ولت بر نوکلئون پیش از تزریق به حلقه اصلی شتاب داده می شوند. این ویژگی باعث کاهش قطر شتاب دهنده گردیده است که در شکل ۷ نمونه ای از یک سنکروترون پزشکی واقع در CNAO به تصویر کشیده شده است (۴۰-۴۳). بر خلاف آنچه که در مورد سیکلوترون‌ها بیان گردید، سنکروترون‌ها انعطاف پذیری بیشتری در استخراج ذرات دارند که استفاده از آن‌ها را جذاب تر کرده است، به طوری که بر خلاف سیکلوترون‌ها، به صورت منقطع و در سیکل‌های متعددی کار می کنند که نشر ذرات در هر سیکل در اصطلاح "Spill" نامگذاری می شود که نمای شماتیک آن در شکل ۸ نشان داده شده است.

مطابق شکل ۸، در هر چرخه که معمولاً ۵ ثانیه به طول می انجامد در ابتدا دسته ای از ذرات که تعداد آن‌ها قابل کنترل است پس از شتاب اولیه

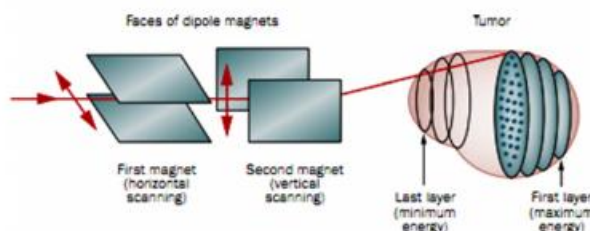
سطح بدن بیمار یک همسوساز (Collimator) مخصوص برای شکل دادن گستره عرضی (جانبی) منطبق بر هندسه تومور قرار دارد، و پس از آن یک جبرانگر برد (Compensator) برای تصحیح بی‌قاعدگی‌های بخش سطحی بیمار، ناهمگنی چگالی در مسیر باریکه و تغییرات در شکل سطحی حجم هدف استفاده می‌شود، تا لبه انتهایی منحنی دز هر چه بیشتر مطابق با بخش‌های عمیق حجم تومور بشود. همان طور که در شکل ۹ نشان داده شده برای هر تومور که دارای شکل متفاوت می‌باشد، باید یک روزنه و یک جبران کننده برد ویژه برای هر بیمار طراحی و ساخته شود که این به نوبه خود وقت گیر، پرزحمت و هزینه بر می‌باشد. از دیگر معایب این روش تولید ذرات ثانویه بر اثر برخورد ذرات باردار سنگین با موادی که بر سر راه باریکه قرار می‌گیرند. به علاوه فرآیند تضمین کیفیت را برای آن پیچیده و وقت گیر می‌سازد. بازده در این حالت به علت تضعیف پرتوها در مواد به کاررفته به نسبت پایین و لذا زمان درمان افزایش می‌یابد (۴۷-۴۵). در عوض، در روش پراکندگی فعال - کهنگاهی

می‌شوند: ۱- پراکندگی غیرفعال، ۲- پراکندگی فعال.

در پراکندگی غیرفعال، همانند پرتودرمانی سنتی، از مولفه‌های مکانیکی استفاده می‌شود که در خط انتقال باریکه به بیمار قرار می‌گیرند. در این روش به منظور انتقال توزیع دز عمقی یکنواخت در حجم تومور مطابق با شکل ۹ از یک چرخ تعدیل‌گر بُرد (Range Modulation wheel) و یا از فیلترهای صلب (Ridge filters) استفاده می‌شود، و به این ترتیب قله ی براگ در حجم هدف به طور طولی پهن می‌شود (۲ و ۴۴). همچنین، جهت تبدیل باریکه مدادی پروتون به یک باریکه پهن که به طور عرضی با حجم تومور تطابق داشته باشد از ابزارهای پراکننده (Scatterer) با عدد اتمی بالا نظیر تانتالیوم و سرب استفاده می‌شود (۴۵) و بدین ترتیب، باریکه به صورت عرضی (جانبی) پهن می‌شود. معمولاً برای میدان‌های عرضی بزرگ از پراکننده‌های دوگانه همانند شکل ۹، و برای میدان‌های کوچک از یک تک-پراکننده استفاده می‌شود (۳۵ و ۴۴). بین دهانه خروجی باریکه و



شکل ۹- نمای شماتیک از یک سیستم تحویل دز به روش پراکندگی غیرفعال



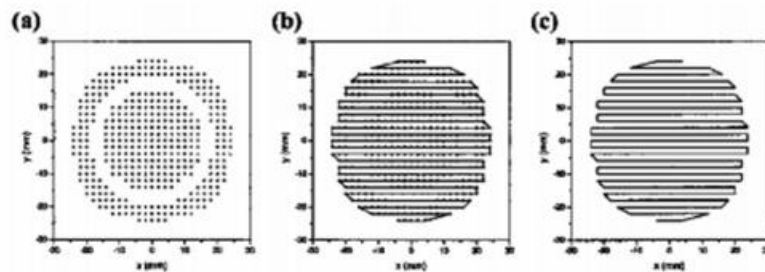
شکل ۱۰- نحوه پراکنده شدن باریکه به روش فعال توسط دو آهنربا در جهت طولی و عرضی و حرکت باریکه مدادی شکل در حجم تومور

مدادی شکل باشد. هر نقطه در یک صفحه عرضی دارای مختصات (x,y) می باشد و متناظر با آن یک تعداد ذره محاسبه می شود، به طوری که دز یکنواخت را به حجم هدف حاصل گردد. به محض آغاز درمان، تکه های یک برش توسط باریکه مدادی اسکن می شوند به طریقی که دو آهنربا پرش باریکه از یک نقطه به نقطه دیگر را میسر می سازند. پس از اتمام اسکن نقاط در هر برش، انرژی پرتو تغییر می کند تا نقاط برش بعدی به همین روش اسکن گردد (۴۸-۵۰).

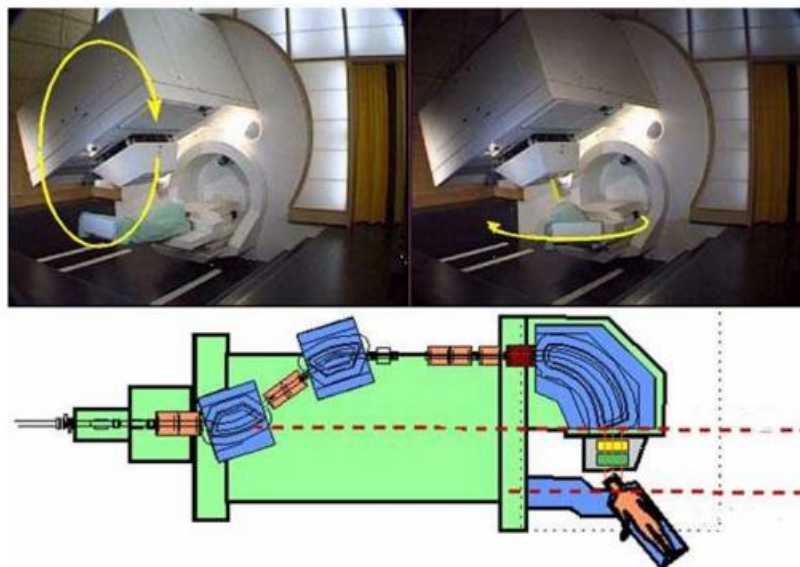
بر اساس نحوه حرکت باریکه بین نقاط ذکر شده در هر برش، سیستم های پراکندگی فعال می توانند مطابق با شکل ۱۱ به سه دسته تقسیم بندی شوند: روش اول روش منقطع می باشد به طوری که به محض تحویل ذرات مد نظر در یک نقطه، پرتو مدادی خاموش و پس از انتقال توسط آهنرباها به نقطه بعدی پرتو به اصطلاح روشن

رویش باریکه ی مدادی (PBS) یا رویش نقطه ای (Spot scanning) نامیده می شود- از باریکه مدادی تک انرژی ذرات باردار نظیر آنچه که در شکل ۱۰ نشان داده شده، بهره می گیرند. همان طور که قبلاً ذکر گردید ذرات باردار سنگین قابلیت افتراق در میدان های مغناطیسی را دارند. از این رو در این روش، آهنرباهای مغناطیسی برای جابه جایی سریع باریکه ی مدادی شکل در راستای عرضی مورد استفاده قرار می گیرند تا یک لایه ی مشخص از حجم هدف را پوشش دهند.

مطابق با شکل ۱۰، قبل از هر درمان، حجم توموری که باید درمان شود در سیستم طراحی درمان به چندین برش تقسیم می شود به طریقی که هر برش در عمق های متفاوت (Z) متناظر با یک انرژی می باشد. هر برش خود، به شبکه ای از تکه های کوچک بیم (Spots) تقسیم می شوند به طوری که سایز آن باید متناظر با قطر باریکه



شکل ۱۱- نمای شماتیک از مسیر اسکن باریکه بین نقاط: الف) حالت منقطع، ب) حالت پیوسته، ج) Raster Scanning برگرفته از (۵۱)



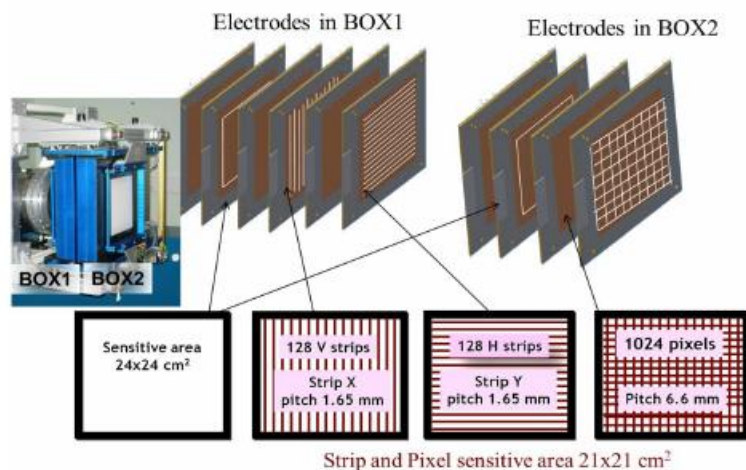
شکل ۱۲- گانتري مرکز پروتون درمانی PSI، سوئیس

در سال های اخیر، به منظور بهره برداری هرچه بیشتر از خواص درمانی ذرات باردار، استفاده از ذره درمانی با شدت های تعدیل شده (IMPT: Intensity Modulated Particle Therapy) با کمک سیستم های تحویل دز فعال مد نظر قرار گرفته است. به طوری که همانند روش IMRT، اتاق های درمان به یک گانتری مجهز گردیده اند. در شکل ۱۲ گانتری مورد استفاده در مرکز پروتون درمانی PSI به تصویر کشیده شده است، به طوری که امکان تابش به تومور را در زوایا و شدت های مختلف را فراهم ساخته است (۵۲). ذکر این نکته قابل تامل است که استفاده از گانتری در

می شود (شکل ۱۱-الف). در حالت دوم که اسکن پیوسته می باشد، پرتو مدادی با همان شرایط بدون خاموش شدن بین دو نقطه، بین نقاط جابجا می شود (شکل ۱۱-ب). در حالت سوم که Raster Scanning نامیده می شود، برخلاف دو حالت قبلی سرعت اسکن بین نقاط و شدت باریکه ذرات قابل کنترل است ولی باریکه بین دو نقطه خاموش نمی شود (شکل ۱۱-ج). بر اساس نحوه قرارگیری سر سیستم درمانی (نازل) در اتاق های درمان، سامانه انتقال باریکه به دو دسته سامانه انتقال باریکه ثابت و گانتری با سر متحرک تقسیم می شود (۵۱).



شکل ۱۳- سامانه افقی خط انتقال باریکه ثابت در اتاق درمانی مرکز CNAO در ایتالیا.



شکل ۱۴- سیستم پایش آنلاین ذرات باردار سنگین قرار گرفته در BOX1، BOX2 متشکل از دو strip chamber برای اندازه گیری موقعیت مکانی باریکه در جهت X, Y، دو integral chamber برای اندازه گیری شدت باریکه و یک pixels chamber جهت اندازه گیری موقعیت مکانی (در هر دو بعد X, Y و همچنین اندازه گیری ابعاد باریکه).

واکنش‌های هسته‌ای و تولید رادیوایزوتوپ‌های پوزیترون‌زا از جمله ^{11}C می‌گردند. از این رو می‌توان تصاویر آفلاین، جهت ارزیابی برد ذرات کربن در انرژی‌های مختلف و همچنین ارزیابی دقیقی از نحوه توزیع سه بعدی دز حاصل نمود که بازخورد آن می‌تواند کمک شایانی به اصلاح سیستم‌های طراحی درمان و نهایتاً منجر به بهبود کیفیت در درمان بعدی می‌گردد (۲ و ۶۰).

تابش‌های ثانویه

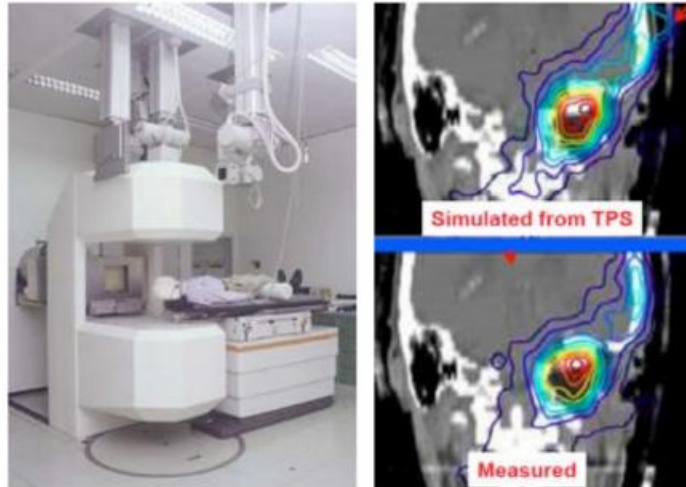
علاوه بر برهمکنش‌های کولنی پروتون‌ها و کربن‌ها با الکترون‌های اتمی و همچنین پراکندگی هسته‌ای کشسان، این ذرات در طول مسیر خود، دستخوش پراکندگی‌های ناکشسان هسته‌ای نیز می‌شوند، که طی آن ذرات ثانویه نظیر نوترون، فوتون، پروتون‌های ثانویه، دوترون و ... تولید می‌شوند (۲)، که در انرژی‌های یاد شده در درمان با ذرات باردار، دو ذره‌ی نخست، یعنی، نوترون و فوتون، از اهمیت بیشتری برخوردارند، زیرا نوترون‌ها و فوتون‌ها می‌توانند به نقاط دور از بافت هدف برسند و انرژی خود را در بافت‌های دور از هدف ذخیره کنند که این امر ناخواسته و غیرمطلوب است، چراکه سبب ایجاد دز جذبی ناخواسته در اندام سالم مجاور و یا دور از تومور می‌شود و موجب افزایش ریسک سرطان‌های ثانویه شوند (۶۱ و ۶۲). ذرات ثانویه در هادرون‌درمانی دو منشأ متفاوت دارند؛ یکی ذرات ثانویه‌ی تولیدشده در سیستم‌های انتقال پیش از ورود باریکه به بدن نظیر سیستم‌های پراکندگی غیرفعال - که می‌توان تا حدودی با قرار دادن حفاظ‌های مناسب نسبت به حذف آن‌ها اقدام نمود - و دیگری ذرات ثانویه ناشی از برهمکنش‌های هسته‌ای باریکه فرودی با خودبافت‌های بدن، که باتکنیک‌های مکانیکی نمی‌توان آن‌ها را حذف نمود و تنها گزینه‌ی پیشرو، محاسبه‌ی میزان این پرتوها و دز دریافتی بافت‌ها در اثر این پرتوها جهت تخمین میزان ریسک سرطان‌های ثانویه است. نوترون‌ها و فوتون‌های تولیدی در بافت بدن، منشأ اصلی ذرات ثانویه در اندام‌های آن می‌باشند. ذرات ثانویه‌ی تولیدی در بدن بر اندام‌های اطراف هدف اثر

کربن‌درمانی به تازگی آغاز گردیده است، به طوری که گانتری مرکز HIT، اولین مرکز کربن‌تراپی در دنیا مجهز به گانتری می‌باشد. قابل ذکر است که وزن گانتری در این حالت به ۶۰۰ تن می‌رسد که خود باعث محدودیت در طراحی و صرف هزینه‌های گزاف در ساخت چنین تجهیزاتی گردیده است (۵۳). شکل ۱۳ نمونه‌ای از سیستم تحویل دز توسط خط باریکه ثابت در CNAO را جهت درمان با پروتون و کربن را نشان می‌دهد (۵۴).

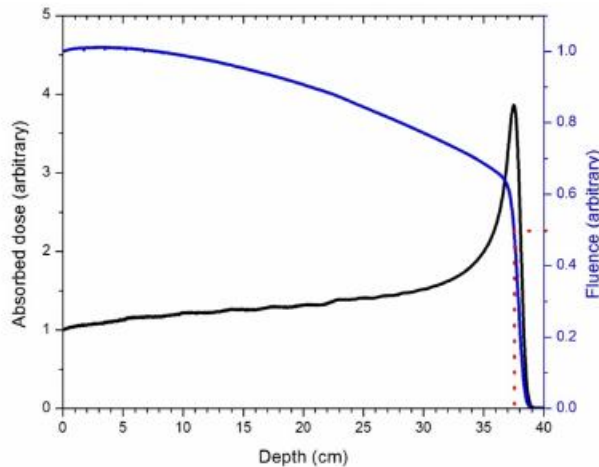
تضمین کیفیت و تصویربرداری: در پرتودرمانی مدرن تصویربرداری نقش مهمی را جهت بالا بردن کیفیت درمان ایفا می‌کند که نمونه مشخص آن استفاده از تصاویر سی تی اسکن جهت طراحی درمان می‌باشد. از آنجا که با تصاویر حاصل از MRI و PET می‌توان اطلاعات اساسی از عملکرد بافت‌های هیپوکسی و ضایعاتی را به دست آورد که در روش سی تی اسکن قابل مشاهده نیستند، از این رو استفاده از چنین تجهیزاتی در مراکز هادرون‌درمانی کمکی شایان به طراحی هر چه بهتر درمان نموده اند (۲).

از طرف دیگر، پایش آنلاین باریکه در حین هادرون‌درمانی نقش کلیدی را در تضمین کیفیت درمان بازی می‌کند. برای دستیابی به این هدف استفاده از آشکارسازهای اتاقک یونیزاسیون گازی - تناسبی جهت پایش شدت، اندازه و مکان باریکه در دو جعبه مجزا نظیر آنچه که در شکل ۱۳ (BOX1, BOX2) که در نازل جا گرفته، مورد استفاده قرار می‌گیرد. در شکل ۱۴ نمونه‌ای از این آشکارسازهای اتاقک گازی که توسط بنیاد TERA و با همکاری انیستیتو ملی تحقیقات فیزیک هسته‌ای ایتالیا و دانشگاه تورین مورد بهره‌برداری قرار گرفته به نمایش در آمده است (۵۹-۵۴).

در پرتودرمانی، کنترل کیفی توزیع دز، متکی به دزیمتری غیرفعال علاوه بر دزیمتری فعال (در حین درمان) می‌باشد. بدین منظور از یک دوربین PET نظیر شکل ۱۵ استفاده می‌شود. همان‌طور که قبلاً اشاره شد در اثر برخورد ذراتی نظیر کربن در برخورد با بافت‌های بدن منجر به ایجاد



شکل ۱۵- اتاق درمان مجهز به دوربین PET در مرکز GSI (سمت چپ)، مقایسه تصاویر حاصل از توزیع دز محاسبه شده توسط سیستم طراحی درمان (سمت راست بالا) با مقدار اندازه گیری شده پس از درمان حاصل از دوربین PET.



شکل ۱۶- تغییرات شار و نمایه دز عمقی برای باریکه پروتونی مدادی با انرژی ۲۵۰ MeV در آب

شکل ۱۶ آورده شده است. در منحنی شار، وجود یک ناحیه انباشت ناشی از برهمکنش‌های هسته‌ای مشهود است.

نتیجه گیری

هادرون درمانی با ذرات باردار سنگین یک تکنیک مدرن در پرتودرمانی حال حاضر محسوب می شود که دلایل آن را می توان به مزیت های فیزیکی و رادیوبیولوژیکی و در مجموع خواص بالینی آن ها یافت. از لحاظ فیزیکی به دلیل توزیع دز مطلوب ذرات باردار سنگین، می توان بافت های سالم را به میزان قابل توجهی از آسیب ناخواسته حفظ نمود که این خود باعث کاهش عوارض

می گذارند و بنابراین تاثیر به سزایی در میزان دز معادل دارند در حالی که، آن هایی که در خط انتقال باریکه تولید می شوند، تمام بدن را تحت تاثیر قرار می دهند و لذا، بر میزان دز موثر تاثیر می گذارند (۶۳). در نبود برهمکنش های هسته ای جمعیت ذرات باردار باید تا رسیدن به انتهای بردشان کم و بیش ثابت باشد اما برهمکنش های هسته ای ناکشسان موجب کاهش جمعیت ذرات باردار در مسیر خود در طول ماده می شود. با افزایش انرژی و مشارکت بیشتر برهمکنش های هسته ای در حذف ذرات ورودی این اثر بارزتر می شود. تغییرات شار پروتونی به همراه منحنی دز عمقی برای پروتون های ۲۵۰ مگا الکترون ولت در

3. Kraft G. Tumor therapy with heavy charged particles. *Prog Part Nucl Phys* 2000;45: S473-S544.
4. Haberer T. Advances in charged particles therapy. *AIP Conference Proceedings* 2002; 610:157-166.
5. IAEA. Relative biological effectiveness in ion beam therapy. International Atomic Energy Agency; 2008. 461. Technical Report Series.
6. <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=imrt>.
7. Taylor A, Powell M E. Intensity-modulated radiotherapy --what is it?. *Cancer Imaging* 2004;4(2):68-73.
8. http://content.atomz.com/pb00002f26/stage/us/oncology/radiation_oncology/clinac/treatmet_techniques.html.
9. St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(3):727-34.
10. http://en.wikipedia.org/wiki/Bragg_peak.
11. Orecchia R, Krengli M, Jerezek-Fossa BA, Franzetti S, Gerard JP. Clinical and research validity of hadrontherapy with ion beams. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;51(2):81-90.
12. Efstathiou JA, Gray PJ, Zietman AL. Proton beam therapy and localized prostate cancer: current status and controversies. *Br J Cancer* 2013;108(6):1225-30.
13. Amaldi U, Kraft G. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Rep Prog Phys* 2005;68:1861-82.
14. Schneider U, Lomax A, Timmermann B. Second cancers in children treated with modern radiotherapy techniques. *Radiother Oncol* 2008;89(2):135-40.
15. <http://www.accelerators-for-society.org/healthindex.php?id=7.jpg>.
16. <http://www.en.auh.dk/about-aarhus-university-hospital/the-danish-centre-for-particle-therapy/role-of-proton-therapy-in-cancer-management>.
17. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol*; 2007. 25(8): 953-64.
18. Schulz-Ertner D, Jäkel O, Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol* 2006;16(4): 249-59.
19. Hamada N, Hara T, Omura-Minamisawa M, Funayama T, Sakashita T, Sora S, et al. Energetic heavy ions overcome tumor radioresistance caused by overexpression of Bcl-2. *Radiother Oncol* 2008;89(2):231-6.
20. Linz U, editor. *Ion Beam Therapy: Fundamentals, Technology, Clinical Applications (Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering)*. Berlin; New York: Springer; 2012. Chap. 25: 420-25.
21. Cussol D. Nuclear Physics and Hadrontherapy. available online: <http://www.lpc-caen.in2p3.fr/root/>.

جانبی و سرطان های ثانویه می گردد. به علاوه از دیدگاه رادیوبیولوژیکی، این ذرات RBE بالاتری نسبت به فوتون دارند و بدین طریق بازده از بین بردن سلول های سرطانی را بالا برده و احتمال کنترل تومور نیز افزایش می یابد به طوری که، در بسیاری از اندیکاسیون ها این تکنیک به عنوان روش ارجح و قطعی تلقی می گردد. در سال هایی که از آغاز هادرون درمانی می گذرد تقاضا برای استفاده از این روش درمانی رو به افزایش بوده است. در این مقاله ضمن مرور بر مزیت های هادرون درمانی به قسمت های مختلف برای مجیز نمودن یک مرکز هادرون درمانی اشاره گردید که شامل یک ماشین شتاب دهنده، سیستم های انتقال باریکه و سیستم تحویل دز بودند. مطالعات انجام شده نشان می دهد که در طی سالیانی که از ابداع این روش می گذرد هر یک از قسمت های مذکور دچار تحول شده و بهبودی نسبی در ایمنی و دقت تحویل دز به منظور بالا بردن کیفیت درمان حاصل گردیده است. از طرفی بالا بودن هزینه تمام شده درمان در مقایسه با پرتودرمانی مرسوم، بدیل گزاف بودن هزینه تجهیزات و نگهداری آن ها چالشی مهم در عدم توسعه چنین مراکزی در سرتاسر جهان بوده است. لذا امید است که در سال های پیش رو با کاهش هزینه ها امکان توسعه یافتگی و بهره برداری هر چه بیشتر از مراکز هادرون درمانی در سرتاسر جهان مهیا گردد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز در قالب طرح مصوب 93-01-75-8402 صورت پذیرفت که بدین وسیله مجری طرح از همه دست اندرکان تقدیر و تشکر بعمل می آورد.

منابع

1. Amaldi U. History of hadrontherapy in the world and Italian developments. *Rivista Medica* 2008;14(1):7-22.
2. Amaldi U, Braccini S. Present challenges in hadrontherapy techniques. *Eur Phys J Plus* 2011;126:70.

43. Amaldi U. CNAO- the Italian center for light-ion therapy. *Radiother Oncol* 2004;73(2): S191-201.
44. Schulz-Ertner D, Jakel O, Schlegel W, Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol* 2006;16(4):249-59.
45. Paganetti H, Jiang H, Lee SY, Kooy HM. Accurate Monte Carlo for nozzle design, commissioning, and quality assurance in proton therapy. *Med Phys* 2004;31(7):2107-18.
46. Pedroni, E. Latest development in proton therapy. *Proceedings of EPAC 2000*: 240-244.
47. Lomax A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 1999;44(1):185-205.
48. Lomax A. Clinical Applications of Ion Beams. *ESTRO Course 2013*, Pavia, Italy.
49. Durante M, Loeffler JS. Charged particles in radiation oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:37-43.
50. Haberer TH, Becher W, Schardt D, Kraft G. scanning system for heavy ion therapy. *Nucl Instr Meth Phys Res A* 1993;330(1):296-305.
51. Furukawa T, Inaniwa T, Sato S, Tomitani T, Minohara S, Noda K, et al. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy. *Med Phys* 2007;34(3):1085-97.
52. Pedroni E, Bearpark R, Böhringer T, Coray A, Duppich J, Forss S, et al. The PSI Gantry 2: a second generation proton scanning gantry. *Z Med Phys* 2004;14(1):25-34.
53. <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/51684>.
54. Donetti M, Ciocca M, Garella MA, Mirandola A, Molinelli S, Pullia M. et al. Particle beam characteristics verification for patient treatment at CNAO. *Proceedings of IPAC2011*, San Sebastián, Spain: 3586-8.
55. Giordanengo S, Donetti M, Marchetto F, Ansarnejad A, Attili A, Bourhaleb F. Giordanengo S. et al. Performances of the scanning system for the CNAO center of oncological hadron therapy. *Nucl. Instrum. Meth*; 2010. A613: 317-322.
56. Ansarnejad A, Attili A, Bourhaleb F, Cirio R, Donetti M, Garella MA. et al. The on-line detectors of the beam delivery system for Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO). *Nuclear Physics B* 2009;197:185-9.
57. Giordanengo S, Donetti M, Garella MA, Marchetto F, Alampi G, Ansarnejad. et al. Design and characterization of the beam monitor detectors of the Italian National Center of Oncological Hadron-therapy (CNAO). *Nucl Instr Meth* 2013;A698:202-7.
58. Giordanengo S, Hosseini MA, Donetti M, Garella MA, Attili A, Chirvase I. et al. Clinical performances of the dose delivery system at the Italian National Center for Oncological Hadrontherapy (CNAO). *Rom Rep EJC2011-USSOL/EJC2011_CUSSOL.pdf*.
22. Paganetti H. Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. *Phys Med Biol* 2002; 47(5):747-64.
23. Zhu X, El Fakhri G. Proton therapy verification with PET imaging. *Theranostics* 2013; 3(10):731-40.
24. Bragg W, Kleemann R. On the ionization curves of radium. *Philos Mag* 1904;S.6: 726-38.
25. Noda K. Review of Hadron Therapy Accelerators Worldwide and Future Trends. *Proc. IPAC2011*, San Sebastián, Spain. p. 3784.
26. Charlie Ma CM, Lomax T. editors. Proton and carbon ion therapy. CRC Press; 2012. Chap. 1: 4-5.
27. <http://proton.llu.edu>.
28. <http://www.proton-therapy.org/>
29. Karger CP, Hartmann GH, Jakel O, Heeg P. Quality management of medical physics issues at the German heavy ion therapy project. *Med Phys* 2000;27(4):725-36.
30. Tuan J, Vischioni B, Fossati P, Srivastava A, Vitolo V, Iannalfi A, et al. Initial clinical experience with scanned proton beams at the Italian National Center for Hadrontherapy (CNAO). *J Radiat Res* 2013;54(1):i31-42.
31. Particle Therapy Cooperative Group: an organization for those interested in proton, light ion and heavy charged particle radiotherapy [online]. <http://ptcog.web.psi.ch/>
32. Cirrone GAP, Cuttone G, Battaglia D, Calabretta L, Rosa F. Di, Lojacono P, et al. The INFN experience in the hadron therapy field. *Polish J Environ Stud* 2006;15(4A): 171-3.
33. Cirrone GAP, Cuttone G, Lojacono PA, Nigro SL, Mongelli V, Patti IV, et al. A 62-MeV proton beam for the treatment of ocular melanoma at laboratory Nazionali del Sud-INFN. *IEEE Trans Nucl Sci* 2004;51(3):860-5.
34. <http://www.lns.infn.it/CATANA/CATANA/default.htm>
35. Paganetti H. editor. Proton Therapy Physics (Series in Medical Physics and Biomedical Engineering). CRC Press; 2011. Chap. 3: 61-102.
36. Suh HS, Jung YG, Kang HS. Magnet design of a proton and carbon ion synchrotron for cancer therapy. *J Korean Phys. Soc* 2010;56(61):1947-52.
37. Lenox AJ. Accelerators for cancer therapy. *Radiat Phys Chem* 2001;61:223-26.
38. Coutrakon GB. Proton synchrotrons for cancer therapy. *AIP Conf Proc* 2001;861: 36-42.
39. Prelec K. Ions ion accelerators for cancer treatment. *FIZIKA B* 1997;6(4):177-206.
40. CNAO Foundation, www.cnao.it.
41. Rossi S, Orecchia R. The National Centre of Oncological Hadrontherapy (CNAO) project, *Rivista Medica*; 2008. 14(1): 69-79.
42. Rossi S. The status of CNAO. *Eur Phys J Plus* 2011;126(8):1-39.

Phys2014;66(1):30-38.

59. Giordanengo S, Garella MA, Marchetto F, Bourhaleb F, Ciocca M, Mirandola A. et al. The CNAO dose delivery system for modulated scanning ion beam radiotherapy. *Med Phys* 2015;42(1):263-75.

60. Crespo P, Shakirin G, Enghardt W. On the detector arrangement for in-beam PET for hadron therapy monitoring. *Phys Med Biol* 2006;51(9):2143-63.

61. Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, Giebeler A, Zheng Y, Kornguth D. et al. Radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. *Phys Med Biol* 2009;54(8):2259-75.

62. Jiang H, Wang B, Xu X.G, Suit H.D, Paganetti H. Simulation of organ specific patient effective dose due to secondary neutrons in proton radiation treatment. *Phys Med Biol* 2005;50(18):4337-53.

63. Schneider U, Agosteo S, Pedroni E, Besserer J. Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):244-51.

A scientific review on hadrontherapy

Seyed Mohammad Javad Mortazavi, PhD, Professor of Medical Physics, Ionizing and Non-Ionizing Radiation Protection Research Center (INIRPRC), Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. mmortazavi@sums.ac.ir

***Seyed Mohammad Amin Hosseini**, PhD, Assistant Professor of Medical Physics, Ionizing and Non-Ionizing Radiation Protection Research Center (INIRPRC), Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran (*Corresponding author). hosseini_sma@sums.ac.ir

Seyed Bijan Jia, PhD, Assistant Professor of Physics, Department of Physics, University of Bojnord, Bojnord, Iran. jiabijan@gmail.com

Seyed Rabi Mahdavi, PhD, Assistant Professor of Medical Physics, Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. srmahdavi@hotmail.com

Alireza Mehdizadeh, PhD, Assistant Professor of Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. mehdizade@sums.ac.ir

Abstract

Despite major progress in radiotherapy, exponential attenuation of initial photons due to the nature of their interaction with matter has remained as the most important challenge. Photons have no well-defined range and their doses are reduced exponentially. Therefore, tissues located before and after the tumors receive a significant dose. Today, new techniques based on proton and carbon charged particle beams have been developed in many radiotherapy centers around the world. These charged particles have a high density of ionization at the end of their ranges and most of their energy is released at the end of the path which appears as a peak with a sharp final descent called Bragg peak. Physical advantages for therapeutic purposes, such as well-defined range and the absence of exit dose have made charged particles as very good tool for delivering higher physical dose to the cancerous tissues while lower dose to surrounding healthy tissue. In addition to superior physical properties, the charged particles also possess favorable radiobiological properties which increase tumor control probability. However, some unwanted doses from secondary neutrons and photons found in areas far from the target tissue is an ongoing concern. Until the 1990s, treatment with proton beams was done only in research centers. Afterwards, hospital-based centers started using charged particles for clinical purposes. With increasing development of these centers, the overall cost of treatment is somewhat reduced and this trend is continuing with the construction of new centers.

Keywords: Hadrontherapy, Radiotherapy with proton and carbon ions, Dose delivery systems, Medical accelerators.