مجله سنجش و ایمنی پرتو، جلد ۳، شمارهٔ ۳، تابستان ۱۳۹٤

امکان سنجی درمان تومورهای سطحی با استفاده از باریکه نوترونی راکتور تحقیقاتی تهران به روش نوترون درمانی با بور

الهام باورنگین[۱و۲]، علیرضا صدرممتاز[۱*]، حسین خلفی[۲] و یاسر کاسه ساز[۲]

[۱] گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، گیلان، ایران.

[۲] پژوهشکده راکتور، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران.

*گیلان، رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک، کدپستی: ٤١٩٣٨٣٣٦٩٧

پست الکترونیکی: sadremomtaz@guilan.ac.ir

چکیده

در روش نوترون درمانی با بور، پس از تزریق داروی حامل بور-۱۰ به بیمارو جذب آن در تومور، منطقه تومور توسط نوترون‌هایی با انرژی و شدت مناسب پرتودهی می‌شود. جذب نوترون های حرارتی توسط بور منجر به واکنش $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ می‌شود. تخلیه‌ی انرژی ذرات آلفا و لیتیوم-۷ در تومور منجر به نابودی آن می‌گردد.اخیرا تلاش‌های بسیاری در مورد استفاده از راکتور تهران به منظور نوترون درمانی با بور صورت گرفته و باریکه‌ی نوترونی مناسب در راکتور ایجاد شده است. در این پژوهش به منظور امکان سنجی استفاده از این باریکه برای درمان تومورهای سطحی، مؤلفه های مختلف دز جذبی ناشی از این باریکه در یک فانتوم معادل سر بیمار با روش فعال سازی پولک و TLD-700 اندازه گیری شدند و سپس بهره درمان و سایر پارامترهای درمانی باریکه به دست آمدند. بیشترین بهره درمان برابر با ٤/٥ است که مربوط به عمق ۱ سانتی متری از سطح فانتوم می‌باشد. همچنین مدت زمان لازم جهت نابودی توموری در این عمق با دریافت Gy-eq ۲۰ حدود ۱۱۰ دقیقه به دست آمد. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که باریکه نوترونی ایجاد شده در راکتور تحقیقاتی تهران قابلیت استفاده در درمان تومورهای سطحی را دارا می‌باشد که به این منظور باید زیرساخت های لازم جهت این کار در راکتور فراهم گردد. در حال حاضر از این سامانه میتوان جهت انجام مطالعات بیولوژیکی و آزمون های حیوانی استفاده نمود.

کلید واژگان: نوترون درمانی با بور،راکتور تحقیقاتی تهران، فانتوم ، فعال سازی پولک.

۱. مقدمه

یکی از روش‌هایی که برای درمان تومورهای جایگزیده پخش و نیز برخی از تومورهای مغزی مورد تحقیق و استفاده قرار گرفته است، روش نوترون درمانی با بور یا BNCT[1] است.اساس روش این است که داروی حامل هسته‌های پایدار بور-۱۰ به بیمار تزریق می‌شود، داروها به گونه‌ای هستند که جذب آن‌ها در تومور نسبت به بافت سالم بیشتر می‌باشد، سپس باریکه‌ای از نوترون‌ها با شدت و انرژی مناسب به ناحیه تومور تابانده می‌شود. جذب نوترون‌های حرارتی توسط بور-۱۰ منجر به واکنش $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ می‌گردد [۱]. سطح مقطع انجام واکنش بور- ۱۰ با نوترون‌های حرارتی زیاد است (۳۸۳۷

1-Boron Neutron Capture Therapy

بارن) و در۹۳/۷ درصدِ مواقع انرژی ذرات آلفا و لیتیوم به ترتیب ۱/٤۷ MeV و ۰/۸٤ MeV می‌باشد. همچنین در ٦/۳ درصدِ مواقع، انرژی این ذرات به ترتیب ۱/۷۸ MeV و ۱/۰۱ MeV می‌باشد. برد این ذرات در بافت تقریبا به ترتیب ۹ و ۵ میکرومتر است. و به این ترتیب انرژی حاصل از این واکنش در محدوده‌ای با ابعاد کمتر از ۱۰ میکرومتر تخلیه می‌شود که قابل مقایسه با ابعاد سلولی است[۲]. عموماً دو نوع باریکه نوترونی مختلف برای نوترون درمانی با بور استفاده می‌گردد: نوترون‌های حرارتی و نوترون‌های فوق حرارتی. نوترون‌های حرارتی جهت درمان تومورهای سطحی نظیر سرطان پوست مفید هستند. در صورتی که برای درمان تومورهای عمیق تر از نوترون‌های فوق حرارتی که دارای انرژی و قدرت نفوذ بالاتر هستند، استفاده می‌گردد. یکی از چشمه‌های تولید کننده نوترون به منظور نوترون درمانی با بور، راکتورهای هسته‌ای می‌باشند[۳]. تقریبا تمام کشورهای دارای راکتورهای تحقیقاتی، مطالعات و آزمایش‌های گسترده‌ای در زمینه نوترون درمانی با بور انجام داده‌اند[٤-۸].

در ایران در حال حاضر تنها چشمه نوترونی فعال در زمینه نوترون درمانی با بور، راکتور تحقیقاتی تهران یا TRR[1] است. اولین تلاش‌ها جهت ایجاد باریکه نوترونی در راکتور تهران با هدف نوترون درمانی با بور، در سال ۱۳۷۲ صورت گرفته است که نتایج تجربی نشان می‌داد که شار نوترون در دهانه خروجی مناسب نمی‌باشد [۹]. در سال ۱۳۸۲ تحقیق دیگری به صورت شبیه‌سازی MCNP انجام شد که مبنای آن استفاده از لایه اورانیوم با غنای ۲۰ درصد به عنوان تکثیرکننده نوترون درون کانال A بود تا از افت شار جلوگیری گردد [۱۰]. از آن زمان به بعد پژوهش دیگری در مورد استفاده از راکتور تهران در زمینه نوترون درمانی با بور صورت نگرفته است. اخیراً مطالعات گسترده‌ای پیرامون استفاده از راکتور تهران به منظور انجام تحقیقات در زمینه ی BNCT از سر گرفته شده است [۱۱]. در این مطالعات باریکه‌های نوترونی حرارتی و فوق‌حرارتی طراحی شدند. اما در عمل به دلیل افزایش سطح دز گاما در هال راکتور، ساخت سیستمی که باریکه نوترونی فوق حرارتی از راکتور تهران ایجاد کند امکان پذیر نبود [۱۲]. با ایجاد تغییراتی در چیدمان گرافیت‌ها یک باریکه حرارتی مناسب جهت نوترون درمانی با بور ایجاد گردید [۱۳]. قبل از اینکه باریکه ساخته شده در مطالعات بیولوزیکی و درمان مورد استفاده قرار گیرد لازم است تا تست‌های مربوط به دزیمتری بر روی یک فانتوم انجام شود. به همین منظور در این تحقیق، یک فانتوم سر مناسب نوترون درمانی با بور ساخته شد و تحت تابش باریکه نوترونی حرارتی راکتور تهران قرار گرفت. دزهای مختلف در محور مرکزی فانتوم بر حسب عمق نفوذ در فانتوم اندازه‌گیری شدند و پارامترهای درمانی باریکه در فانتوم به دست آمدند.

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲. باریکه نوترونی مناسب نوترون درمانی با بور در راکتور تحقیقاتی تهران

راکتور تحقیقاتی تهران یک راکتور از نوع استخری است که استخر آن شامل دو بخش قابل تفکیک استخرشماره (۱)[2] واستخر شماره(۲)[3] است که بهره برداری از قلب در هر دو قسمت امکان پذیر می‌باشد. در استخر شماره (۱)، ستون حرارتی و تعداد هفت عدد کانال پرتودهی با شکل ها و اندازه‌های مختلف وجود دارد. ٤ عدد کانال پرتودهی ٦ اینچی شعاعی، یک کانال پرتودهی ٦ اینچی سراسری، یک کانال پرتودهی ۱۲ اینچی مربعی و یک کانال پرتودهی ۸ اینچی شعاعی. ستون حرارتی راکتور توسط بلوک های گرافیتی ای که قابل جابه جا شدن هستند پر شده است. ساختار بلوک های گرافیتی در ستون حرارتی به صورتی که در شکل ۱ ملاحظه می‌گردد، تغییر داده شده است و یک کانال خالی به ابعاد ۲٦۰×۳۰×۳۰ cm^3 ایجاد گردیده است. همچنین یک لایه سربی به ابعاد ۳۰×۳۰×۱۲ cm^3 به عنوان حفاظ گاما به همراه

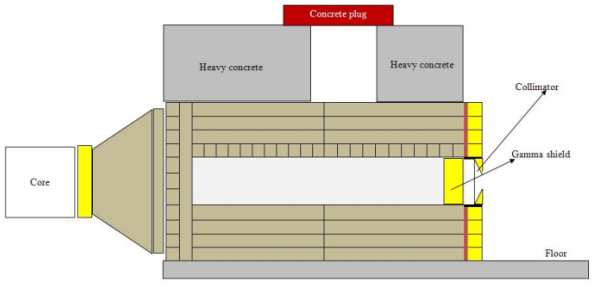
1-Tehran Research Reactor

2-Stall end
3-Open pool

یک کولیماتور در مسیر باریکه قرار داده شده اند. با اعمال این تغییرات باریکه نوترونی مناسب نوترون درمانی با بور ایجاد شده است [۸].

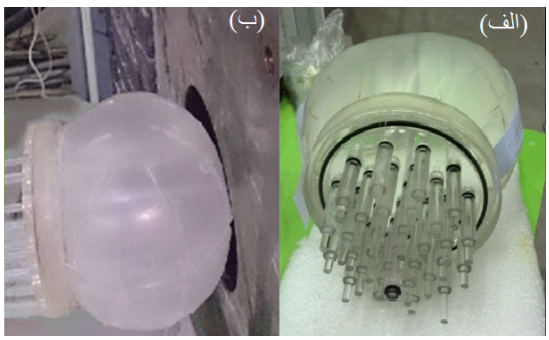
۲.۲. فانتوم ساخته شده

به منظور امکان‌سنجی باریکه‌ی ایجاد شده جهت درمان و انجام مطالعات بیولوژیکی، یک فانتوم سر مناسب قرارگیری در میدان‌های نوترونی و گاما طراحی و ساخته شد. این فانتوم بیضی‌گون است و به مدل سر Snyder نزدیک می‌باشد[۱٤].



شکل(۱): ساختار ستون حرارتی جهت ایجاد باریکه نوترونی حرارتی مناسب BNCT [۷].

دیواره ی آن از جنس acrylic می‌باشد. پایه فانتوم نیز از یک صفحه acrylic تشکیل شده است. این صفحه دارای ۳۱ عدد ورودی برای وارد کردن لوله های حامل ابزار سنجش دز به داخل حجم فانتوم می‌باشد. فانتوم ساخته شده دارای این قابلیت است که ابزارهای مختلف دزیمتری از جمله پولک‌ها، سیم‌ها و همچنین TLD می‌توانند به راحتی در نقاط مختلفی از حجم آن قرار گیرند. شکل۲ نمایی از فانتوم ساخته شده را نشان می‌دهد.



شکل(۲): (الف): نمایی از وارد شدن لوله در محور مرکزی فانتوم. (ب): نمایی از فانتوم در مقابل باریکه نوترونی راکتور تهران.

۳.۲. اندازه گیری مولفه های مختلف دزو تعیین پارامترهای باریکه در فانتوم

دزی که در نوترون درمانی با نوترون های حرارتی وجود دارد، به طور عمده ناشی از واکنش‌های $^{14}N(n,p)^{14}C$، $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ و $^{1}H(n,\gamma)^{2}H$ می‌باشد. که به ترتیب با دز حرارتی D_{th}، دز ناشی از اندرکنش بور D_B و دز گاما D_γ نشان داده می‌شوند. توزیع دز ناشی از نوترون های حرارتی و نیز دز ناشی از واکنش بور با استفاده از روش تبدیل شار به دز اندازه گیری شدند[۱۵]. به این منظور از سیم طلا و یک جفت پولک ایندیم، با پوشش و بدون پوشش کادمیومی، استفاده گردید. سیم طلا درون لوله مخصوص قرار داده شد و سپس لوله ی حاوی سیم در محل محور مرکزی فانتوم وارد گردید. پولک ها در محل انتهای سیم طلا قرار داده شدند. پس از پرتودهی، فعالیت پولک ها با استفاده از آشکار ساز HPGe اندازه گیری شد و شار مطلق نوترون در محل پولک ها (که در واقع یکی از نقاط سیم طلا می‌باشد)، به دست آمد.

سیم طلا نیز پس از پرتودهی، بر روی یک سیستم مکانیکی نصب و تعداد شمارش های هر بخش از آن توسط آشکارساز NaI ثبت گردید. این سیستم مکانیکی، که در بخش فیزیک نوترون سازمان انرژی اتمی موجود است، به گونه ای عمل می‌کند که در زمان هایی که توسط کاربر تعیین می‌شد، بخش های مختلف سیم را به صورت اتوماتیک از مقابل آشکار ساز عبور می‌داد شکل (۳). به این ترتیب با اندازه گیری توزیع شار نسبی در طول سیم و مقدار شار مطلق در یکی از نقاط مشخصِ سیم، توزیع شار مطلق در امتداد سیم طلا به دست آمد.

شکل(۳): دستگاه اسکن کننده سیم.

برای اندازه‌گیری دز گاما در عمق فانتوم نیز، قرص‌های TLD-700 در امتداد محور مرکزی فانتوم قرار داده شدند. فانتوم ساخته شده از آب ppm ٦٥ به عنوان بافت تومور و سالم پر گردید.آب حاوی ppm ۱۸ بور نیزبه عنوان بافت سالم در نظر گرفته شده است. با قرار دادن فانتوم در مقابل باریکه‌ی نوترونی حاصل از راکتور تهران مؤلفه‌های مختلف دز در عمق فانتوم به دست آمدند تمامی اندازه گیری ها با استفاده از روش فعالسازی پولک و سیم و همچنین TLD-700 انجام گرفتند. پولک‌ها با استفاده از یک آشکارساز(HPGe) و سیم‌های طلا نیز با استفاده از دستگاه روبش کننده سیم مورد سنجش قرار گرفتند.

از آنجایی که ذرات با انرژی یکسان از لحاظ بیولوژیکی اثرات مختلفی دارند لذا باید ضریب مربوط به اثر بیولوژیکی آنها، یعنی ضریب w، را نیز در نظر گرفت. مقادیر این ضرائب برای D_γ، D_{th} به ترتیب ۱و۳/۲ وبرایD_B در بافت سالم و تومور به ترتیب۱/۳ و ۳/۸ در نظر گرفته شده است[۳]. با تعریف‌های گفته شده، دز کل به صورت رابطه زیر تعریف می‌شود.

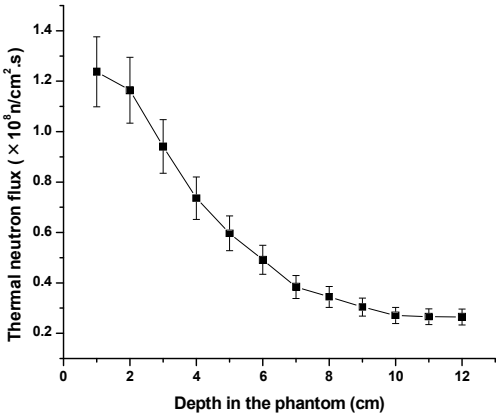
$$D_W = W_\gamma D_\gamma + W_B D_B + W_{th} D_{th} \quad (1)$$

از جمله پارامترهای درمانی باریکه نوترونی در داخل فانتوم عبارتند از : عمق درمان (TD^1)، عمقی که دز تومور به اندازه‌ی دو برابر ماکزیمم دز بافت سالم است؛ ($ADDR^2$)، ماکزیمم آهنگ دز بافت سالم ؛ (TT^3)، زمان درمان و (TG^4) بهره درمان ،نسبت دز تومور به بیشینه دز بافت سالم [۳]. با استفاده از مقادیر اندازه گیری شده دزها در عمق فانتوم، این پارامترها برای باریکه نوترونی راکتور تهران به دست آمد.

۳. نتایج

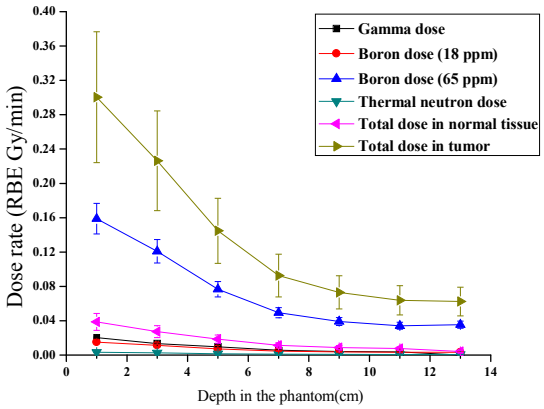
شار نوترون‌های حرارتی بر حسب عمق فانتوم در شکل ٤ نشان داده شده است. همانطور که ملاحظه می‌گردد، با نفوذ در عمق فانتوم از میزان شار کاسته می‌شود. مولفه‌های مختلف دز بر حسب عمق نفوذ در محور مرکزی فانتوم نیز اندازه گیری شدند، شکل(۵).

بیشترین دز مربوط به دز بور در بافت تومور می‌باشد و نوترون‌های حرارتی نیز کمترین سهم دز را دارند. ملاحظه می‌شود که با نفوذ در عمق فانتوم از میزان دزها کاسته می‌شود. بهره‌ی درمان نیز که نسبت بین دز تومور و بیشترین دز بافت سالم است، برای باریکه ی نوترونی حاصل از راکتور تهران به دست آمد، شکل(٦).

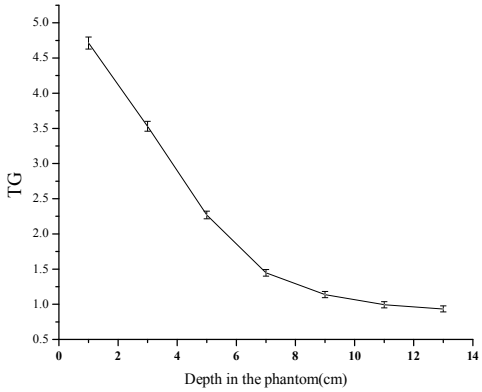


شکل(٤): شار نوترون های حرارتی بر حسب عمق نفوذ در فانتوم

[1] Therapeutic Depth
[2] Advantage Depth Dose Rate
[3] Therapeutic Time
[4] Therapeutic Gain



شکل(۵): مولفه های مختلف دز بر حسب عمق نفوذ در محور مرکزی فانتوم.



شکل (٦): پارامتر TG برای باریکه نوترونی راکتور تهران.

٤. بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه گامی دیگر از مطالعات BNCT در راکتور تحقیقاتی تهران می‌باشد. باریکه‌ی نوترونی حرارتی ایجاد شده به منظور BNCT در راکتور تهران، پارامترهای باریکه‌ی نوترونی در هوا که توسط اساس نامه ی آژانس بین‌المللی انرژی اتمی پیشنهاد داده شده است را دارا می‌باشد[۷] . برای تست باریکه جهت استفاده در مراکز درمانی، قبل از اینکه بیمار تحت تابش قرار گیرد باید پارامترهای پزشکی باریکه در یک فانتوم اندازه‌گیری شوند. معیارهایی که در فانتوم تعریف می‌شوند بر اساس دزیمتری در عمق بافت و در تومور بیان می‌شوند. در این مطالعه نتایج حاصل از اندازه‌گیری پارامترهای درمانی باریکه‌ی نوترونی راکتور تهران در داخل فانتوم ارائه شده است. یک فانتوم معادل سر انسان ساخته شده و در مقابل باریکه‌ی نوترونی مورد پرتودهی قرار گرفته است. مؤلفه‌های مختلف دز شامل دز گاما، دز نوترون‌های حرارتی، دزهای بور در تومور و در بافت سالم در عمق‌های مختلف از محور مرکزی این فانتوم با استفاده از روش فعالسازی پولک و-TLD 700 اندازه‌گیری شدند. پرتوهای گاما و نوترون‌های حرارتی با نفوذ در داخل فانتوم و برخورد با بدنه فانتوم و مولکول‌های آب موجود در داخل آن، تضعیف می‌شوند. و به همین دلیل دز نوترون‌های حرارتی و گاما در عمق، روند کاهشی دارند. از آنجایی که دز بور در بافت‌های سالم و توموری ناشی از اندرکنش نوترون‌های حرارتی ناشی از بور است، با کاهش نوترون‌های حرارتی در عمق، دز مربوط به بور نیز کاهش می‌یابد. کمترین مقدار دز مربوط به نوترون های حرارتی و بیشترین دز مربوط به دز بور در تومور می‌باشد. با استفاده از پروفایل های دز بر حسب عمق نفوذ در فانتوم، پارامترهای درمانی باریکه محاسبه شده اند. پارامتر TD برابر ۵ cm به دست آمد که تایید می‌کند این باریکه برای درمان تومورهای سطحی تا عمق ۵ cm می‌تواند استفاده گردد. در کار مشابهی که در راکتور KUR-HWNIF در کشور ژاپن صورت گرفته است [۱۱]، پارامتر TD برای باریکه ی نوترونی حرارتی برابر ٤/٤cm به دست آمده است.که نزدیک به مقدار به دست آمده در این مقاله می‌باشد. راکتور KUR در مدهای نوترون های حرارتی، مخلوطی از نوترون‌ها و نوترون‌های فوق حرارتی قابل استفاده برای BNCT می‌باشد. پارامتر TD برای حالت مخلوطی از نوترون‌ها و مد نوترون های فوق حرارتی به ترتیب برابرند با ۵/۱cm و۷/۸cm. علت مقدار زیاد TD در حالت نوترون‌های فوق حرارتی به این علت است که نوترون‌های فوق‌حرارتی با نفوذ در عمق بافت کند می‌شوند و به نوترون‌های حرارتی تبدیل می‌گردند. بنابراین شار نوترون‌های حرارتی که جذب بور می‌شوند و ذرات آلفا و لیتیوم ایجاد می‌کنند، در نقاط عمیق بیشتر می‌شوند. به همین دلیل از باریکه‌های نوترونی فوق‌حرارتی برای درمان تومورهای عمیق‌تر استفاده می شود.

پارامترADDR برای باریکه‌ی نوترونی راکتور تهران ۰/۰٤ Gy/min به دست آمد. که حاکی از بیشترین دز دریافت شده توسط بافت سالم می‌باشد و پارامتر زمان درمان که در اینجا زمان لازم برای از بین بردن تومور در اثر تاباندن ۲۰Gy می‌باشد، حدود ۱۱۰ دقیقه به دست آمد. بیشترین مقدار بهره درمان برابر با ٤/۵ است. این مقدار مربوط به فاصله ی یک سانتی متری از سطح فانتوم می‌باشد. این نتیجه بیانگر این مطلب است که باریکه نوترونی راکتور تهران برای درمان تومورهای سطحی قابل استفاده می‌باشد.

همچنین نتایج این مطالعه قابلیت فانتوم ساخته شده را برای قراردادن ابزارهای مختلف دزیمتری نظیر TLDها، پولک‌ها، سیم‌های طلا در داخل حجم آن تائید می‌کند. این امکان وجود دارد که بتوان در نقاط زیادی از حجم آن دز را اندازه گیری نمود. از این فانتوم می‌توان در انجام آزمایش‌های دزیمتری مربوط به انواع پرتو درمانی خصوصاً در جاهایی که میدان های نوترونی و گاما وجود دارند استفاده نمود. به منظور انجام آزمون های درمانی در راکتور تحقیقاتی تهران، لازم است تا کلیه زیرساخت ها، سیستم‌ها و تجهیزات لازم جهت درمان فراهم شود. در حال حاضر تنها می‌توان مطالعات بیولوژیکی و آزمون های درمانی حیوانی را در راکتور انجام داد.

۵. مراجع

[۹] مرعشی. سید. کاظم, بررسی ایجاد باریکه نوترونی مناسب برای نوترون تراپی با بور با استفاده از راکتور تهران, پایان نامه دکتری، دانشگاه صنعتی امیرکبیر(۱۳۷۲).

[۱۰] بابایی. حسین ،بهینه سازی شار حاصل از راکتور تهران به منظور استفاده در BNCT، پایان نامه کارشناسی ارشد، خواجه نصیرالدین طوسی (۱۳۸۲).

[11] Y. Kasesaz, H. Khalafi, et al. A feasibility study of the Tehran research reactor as a neutron source for BNCT. Applied Radiation and Isotopes. 90(2014) 132-137.

[12] Y. Kasesaz, H. Khalafi, and F. Rahmani. Design of an epithermal neutron beam for BNCT in thermal column of Tehran research reactor. Annals of Nuclear Energy.68 (2014) 234-238.

[13] Y. Kasesaz, H. Khalafi, et al.Design and construction of a thermal neutron beam for BNCT at Tehran Research Reactor Applied Radiation and Isotopes. 94 (2014) 149-151.

[14]R S Caswell, J. J Coyne. Kerma factors for neutron energies below 30 MeV. Rad. Res. 83 (1980) 217-254.

[15] Y. Sakurai, T. Kobayashi. The medical-irradiation characteristics for neutron capture therapy at the Heavy Water Neutron Irradiation Facility of Kyoto University Research Reactor. Medical physics.29 (2002) 2328-2337.

[1] R .F. Barth, et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. Radiat Oncol. 7(2012)1-21.

[2] T. Seppälä. FiR 1. epithermal neutron beam model and dose calculation for treatment planning in neutron capture therapy. Academic dissertation, University of Helsinki, (2002).

[3]IAEA-TECDOC-1223. Current Status of Neutron Capture Therapy.(2001)

[4] I. Auterinen, T. Seren, K. Anttila, A. Kosunen, and S. Savolainen .Measurement of free beam neutron spectra at eight BNCT facilities worldwide. Applied radiation and isotopes. 61(2004) 1021-1026.

[5] W. Liu, T. Huang, S. Jiang, and H. Liu, Renovation of epithermal neutron beam for BNCT at THOR , Applied radiation and isotopes. 61(2004) 1039-1043.

[6] G. Ke, Z. Sun, F. Shen, T. Liu, Y. Li, and Y. Zhou, The study of physics and thermal characteristics for in-hospital neutron irradiator (IHNI). Applied Radiation and Isotopes. 67 (2009).S234-S237.

[7] S. González, M. Bonomi, G. Santa Cruz, H. Blaumann, O. C. Larrieu, P. Menéndez, et al. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome. Applied radiation and isotopes. 61 (2004) 1101-1105.

[8] A. Zonta, U. Prati, L. Roveda, C. Ferrari, S. Zonta, A. Clerici, et al. Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases. in Journal of Physics: Conference Series, (2006) 484-495.