

بررسی اثر نانوذرات طلا و تزریق بورن در درمان پروتون تراپی سرطان سینه با کد Gate7/Geant4

الهام آریابد^۱، سیده نسرین حسینی مطلق^{۲*} و سعید محمدی^۱

^۱گروه فیزیک، دانشگاه پیام نور واحد تهران، تهران، ایران.

^۲گروه فیزیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز، فارس، ایران.

*فارس، شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، گروه فیزیک، کدپستی: ۷۱۸۷۷۷۳۳۶۵

پست الکترونیکی: hosseinimotlagh@hotmail.com

چکیده

پس از جراحی، پرتودرمانی رایج‌ترین و موفق‌ترین روش درمانی مورد استفاده است که نقش مهمی در درمان سرطان دارد. در پروتون‌درمانی، باریکه پروتون به تومور تابانده می‌شوند. برای افزایش کارایی درمان تومورهای سینه، نانوذرات طلا (^{197}Au) و محلول بورن‌کپتات سدیم (^{10}B) حاوی بورن-۱۱ را می‌توان به‌طور جداگانه به تومور تزریق کرد و سپس آن را تحت تابش پرتوی پروتونی قرار داد. در این تحقیق به کمک شبیه‌سازی Geant4/Gate7 با تأیید افزایش دز رسیده به بافت تومور سینه در پروتون‌درمانی از طریق دو مرحله مجزا مطالعه انجام داده شد، به طوری که در مرحله اول به منظور به حداکثر رساندن دز به‌جا گذاشته پروتون در تومور، از تزریق بورن‌کپتات سدیم (^{10}B) حاوی بورن-۱۱ در حضور تابش باریکه پروتونی استفاده شد و در مرحله دوم نسبت به مرحله قبل تزریق نانوذرات طلا به جای تزریق بورن با همان مقدار تزریق قبل، در کنار تابش باریکه پروتونی به فانتوم شبیه‌سازی شده تومور مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین، براساس تزریق غلظت‌های مختلف محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ به فانتوم سینه، با استفاده از کد مونت کارلوی Geant4/Gate7، تعداد ذرات آلفای گسیلی ناشی از واکنش $^{11}\text{B}(p, \alpha)^8\text{Be}$ برآورد شد. در اثر انجام واکنش بهمنی آلفا - پروتون - آلفا میزان ذرات آلفای تولیدی در اثر واکنش $p + ^{16}\text{O} \rightarrow \alpha + ^{13}\text{N}$ بیش از ذرات آلفای تولیدی ناشی از واکنش $^{11}\text{B} + p \rightarrow 3\alpha + 8.7 \text{ MeV}$ به دست آمد. یافته‌های شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهند که محل قله براگ در داخل تومور با افزایش انرژی به اعماق بالاتر تغییر می‌کند. هم‌چنین با تزریق نانوذرات طلا در مقادیر مختلف ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر با تابش هم‌زمان پرتوی پروتونی، میزان دز جذبی تا ۱/۷۵ درصد نسبت به حالت دز جذبی ناشی از تزریق محلول بورن‌کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ با همان مقادیر افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر نتایج این مطالعه، توانایی نانوذرات طلا در افزایش اثربخشی درمان با افزایش دز جذبی در تومورهای سینه با استفاده از پروتون‌درمانی را تأیید می‌کند.

کلیدواژه‌گان: پرتودرمانی، نانوذرات طلا، دزسنجی، شبیه‌سازی، کد GATE.

¹ Gold Nano Particle

² NA2B12H11SH or "BSH"

۱. مقدمه

درمان‌های ویژه‌ای از طریق پروتون‌درمانی در آزمایشگاه سیکلوترون هاروارد آغاز شد و به دنبال آن در اواسط دهه‌ی ۷۰ از این روش برای درمان سرطان‌های چشمی و تومورهای بزرگتر استفاده شد [۴].

رویکرد بالینی پروتون-بورن $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ برای اولین بار توسط دوکان^۲ و همکاران ارائه شده است [۵]. آن‌ها پیشنهاد کردند که از ویژگی‌های واکنش هم‌جوشی، $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ می‌توان بهره‌برداری کرد که در آن ذرات آلفای کم‌انرژی با سطح مقطع تولیدی ناچیز و قابل اغماض از طریق پروتون‌های فرودی کم‌انرژی تولید می‌شوند. جو فریدا^۳ و همکاران [۶] و پیتزینگا^۴ و همکاران [۷] برعکس، تأکید کردند که گسیل گاما از فرآیند هم‌جوشی تولید نمی‌شود. بلکه از واکنش کشسان $p'(^{10}\text{B}, ^{10}\text{B}')p'$ و کانال $p(^{11}\text{B}, ^{11}\text{B}')p'$ (در هنگام استفاده از مخلوطی از ^{10}B و ^{11}B) تولید می‌شود. غلظت قابل دستیابی بالینی ^{11}B (از مرتبه ۱۰-۵ گرم بر سانتی‌متر مکعب) است [۷]. $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ واکنش هم‌جوشی هسته‌ای بود که برای اولین بار در سال ۱۹۳۰ توسط الیفانت^۵ و رادرفورد^۶ مورد بررسی قرار گرفت که نشان دادند که یک باریکه پراثری پروتونی در حال برهم‌کنش با هسته‌های ^{11}B ، می‌تواند واکنش هسته‌ای زیر را انجام دهد:



محاسبات نظری که از طریق اندازه‌گیری‌های تجربی تأیید شده است، نشان داده‌اند که این کانال واکنش با بالاترین سطح مقطع با پروتون‌هایی که دارای انرژی در حدود ۶۰۰-۷۰۰ keV هستند، رخ می‌دهد. نتیجه چنین کانال اصلی واکنشی، تولید سه

پروتون‌درمانی نقش مهمی در معالجه سرطان دارد که بعد از جراحی رایج‌ترین و موفق‌ترین شکل درمانی به‌کار گرفته شده است. امروزه یکی از روش‌های بسیار مفید در درمان سرطان، پروتون‌درمانی است. در روش پروتون‌درمانی، ذرات پروتون موجود در پرتوی پروتونی تومور را مورد هدف قرار می‌دهند. این پروتون‌ها از دستگاهی به نام سیکلوترون تولید و شتاب می‌گیرند و به‌صورت پرتوی پروتونی درآمده و به بدن بیمار نفوذ می‌کنند. یکی از مهم‌ترین مزایای پروتون‌درمانی، توزیع دز مکانی عالی در بیمار است. یک پرتوی پروتونی دارای توانایی نفوذ به بدن بیمار با توزیع عالی دز در بافت سرطانی است که قادر به کشتن سلول‌های سرطانی می‌باشد و از این‌رو برای درمان‌های تومورها، مورد علاقه کادر پزشکی است [۱، ۲]. برای کاهش عوارض پروتون‌درمانی در بافت‌های سالم از ویژگی قله براگ پروتون‌ها در ماده استفاده می‌شود [۳].

براساس ویژگی قله براگ، پروتون‌درمانی برای مطابقت با شکل و عمق یک حجم هدف کارآمدتر است. آسیب‌های DNA از نوع شکست‌های تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای هستند و با افزایش انتقال انرژی خطی پرتوها تعداد دورشته‌های بیشتر می‌شود که می‌تواند منجر به مرگ سلولی شوند [۴].

تاریخچه پروتون‌درمانی در سال ۱۹۴۶ از زمانی شروع شد که رابرت ویلسون^۱ مقاله‌ای بنیادین را منتشر کرد و در آن استفاده از پرتوهای پروتونی شتاب گرفته شده برای درمان تومورهای عمیق در انسان را پیشنهاد داده و هم‌چنین فنون مهندسی مهم انتقال پرتو را شرح داد [۳].

در سال ۱۹۴۵، اولین انسان با پروتون‌درمانی در آزمایشگاه لارنس برکلی تحت درمان قرار گرفت. در سال ۱۹۶۲،

⁴ Peteringa

⁵ Oliphant

⁶ Rutherford

¹ Robert R. Wilson

² Du-Kun

³ Giuffrida

ذره آلفا است [۸-۱۲]. مزیت اصلی چنین واکنشی این است که تولید نوترون نمی‌کند و محصولات آن (ذرات آلفا) را می‌توان به راحتی در لایه‌ای با ضخامت میلی‌متری از هر ماده جامدی متوقف کرد. به همین دلایل، واکنش هم‌جوشی هسته‌ای پروتون- بورن توسط چندین گروه تحقیقاتی برای تولید انرژی به‌طور جدی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۳-۲۲].

در دهه گذشته، علاقه جدیدی به این موضوع از طریق امکان ایجاد چنین واکنش‌های هسته‌ای با استفاده از لیزر پالسی با توان بالا در اثر برهم‌کنش با هدف‌های غنی شده از B جامد ارائه شده است [۱۶-۲۲]. ذرات باردار پرنرژی به‌طور معمول در پزشکی به‌خصوص در درمان سرطان استفاده می‌شوند. در طرح هم‌جوشی پروتون- بورن یک محلول حاوی هسته‌های ^{11}B باید به بدن انسان تزریق شود و به دلیل برهم‌کنش با یک پروتون فرودی، واکنش هم‌جوشی هسته‌ای پروتون- بورن صورت می‌گیرد و سه ذره آلفا را تولید می‌کند که به‌طور بالقوه می‌توانند سلول‌های سرطانی را نابود کنند و در مقایسه با پروتون‌درمانی معمولی کارایی بیشتری دارند. علاوه‌براین، تولید و اندازه‌گیری اشعه‌های مشخصه گاما به‌عنوان یک فن تصویربرداری در زمان برخت پیشنهاد شده است. می‌دانیم که واکنش هم‌جوشی هسته‌ای پروتون- بورن با استفاده از هسته‌های ^{11}B ، اشعه‌های گامای آبی تولید نمی‌کند و در نتیجه، قابلیت تصویربرداری "برخط" را ندارند. علاوه‌براین بسته به نوع و محل تومور، غلظت اتم‌های بورن در محلول و هم‌چنین غلظت نسبی ایزوتوپ‌های ^{10}B و ^{11}B ، باید بهینه‌سازی شوند. در حقیقت، در حالی که تومورهای با اندازه بزرگتر، مقاوم‌تر و نزدیک‌تر به بافت‌های حساس در بدن انسان از غلظت بالاتر ^{11}B در مقایسه با هسته‌های ^{10}B بهره‌مند می‌شوند، تومورهای کوچک غیرمقاوم در برابر اشعه و عمیق‌تر نیاز به غلظت بیشتر

^{10}B در مقایسه با ^{11}B به‌منظور جبران جذب بیشتر در بدن انسان مربوط به اشعه مشخصه گامای آبی دارند که در نهایت برای تصویربرداری در زمان برخت مورد استفاده قرار می‌گیرند. علاوه‌بر این مزیت استفاده از یک واکنش هم‌جوشی هسته‌ای عاری از نوترون، از این واقعیت ناشی می‌شود که سطح مقطع واکنش به میزان بسیار زیادی در انرژی پروتون فرودی نسبتاً کم، یعنی در اطراف ناحیه قله براگ، به‌طور قابل توجهی بالا می‌رود. در پرتودرمانی معمولی، پرتو به‌طور معمول در داخل تومور (ناحیه قله براگ) کند می‌شود. بنابراین بیشتر انرژی پرتو (مربوط به کل دز آزاد شده) به سلول‌های توموری منتقل می‌شود. با فرض این‌که غلظت مشخصی از هسته ^{11}B در ترکیب وجود داشته باشد، اما به‌طور انحصاری در حجم تومور وجود نداشته باشد، پروتون‌های فرودی کند می‌شوند و می‌توانند وقایع واکنش هم‌جوشی را انجام دهند و به میزان زیادی ذرات آلفای تولیدی به DNA آسیب می‌رسانند. آسیب‌های DNA از نوع ^1SSB و ^2DSB هستند که با افزایش ^3LET پرتوها تعداد ^3DSB ها بیشتر می‌شود که می‌تواند منجر به مرگ سلولی شوند [۲۳].

یک روش کارآمد دیگر برای درمان تومورهای سرطانی، استفاده از نانوذرات طلا (AU-NP) می‌باشد، علت مفید بودن این ذرات این است که دارای عدد اتمی بزرگی بوده، بنابراین زیست‌سازگار و پایدار می‌باشند و باعث افزایش چگالی الکترونی در هدف شده و امکان آزادسازی دزهای بالا در سلول‌های توموری را فراهم می‌آورند.

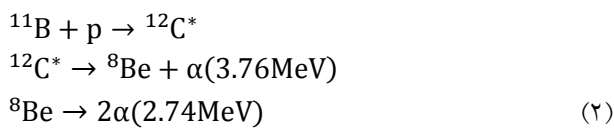
دستیابی به آن‌ها ساده می‌باشد و می‌تواند با روش‌های شیمیایی مختلف مورد استفاده قرار گیرند. آن‌ها پایدار، غیرسمی، غیرایمونوژنیک بوده و دارای نفوذپذیری و اثرات دوباره احیا شدن بالایی در سلول‌های توموری هستند که در

² Double-Strand Break

³ Linear Energy Transfer

¹ Single-Strand Break

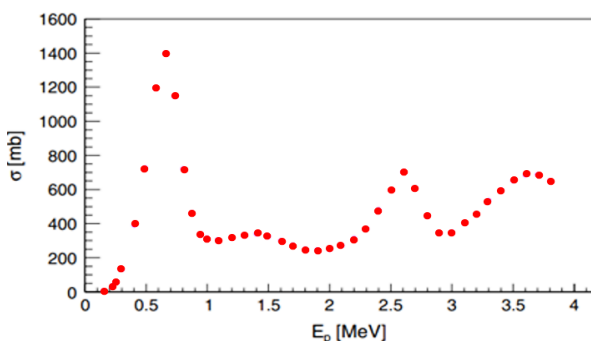
این روش براساس واکنش هم‌جوشی پروتون- بورون ۱۱ (PBFR) ارائه شده است که در آن، هنگامی که PBFR اتفاق می‌افتد، ابتدا هسته بورون در یک حالت برانگیخته به یک هسته کربن (^{12}C) تبدیل می‌شود، سپس هسته کربن برانگیخته ممکن است به یک ذره آلفا با انرژی 3.76 MeV و یک هسته برلیوم (^8Be) تقسیم شود. به دنبال آن، هسته برلیوم به دو ذره آلفا با انرژی 2.74 MeV فروپاشی می‌کند. در کل، سه ذره آلفا در محل PBFR گسیل می‌شوند. این فرایندها می‌توانند از طریق معادلات زیر نشان داده شوند:



که به طور خلاصه عبارت است از:



بنابراین این روش پروتون‌درمانی، پروتون‌درمانی تقویت شده از طریق هم‌جوشی پروتون- بورون ۱۱ (PBFEPT) نامیده می‌شود. به طوری که از ذرات آلفای گسیل شده از PBFR ها به عنوان تابش اضافی هدفمند به منظور توسعه به‌جاگذاری دز در سلول‌های هدف استفاده می‌شود. در شکل ۱ سطح مقطع آزمایشی مربوط به واکنش $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ نشان داده شده است و در شکل ۲ سطح مقطع نهایی کل ذرات آلفای تولیدی آورده شده است [۲۴].



شکل (۱): سطح مقطع کل واکنش $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ از طریق آزمایشی برحسب انرژی پروتون فرودی [۲۴].

مباحث بعدی در مورد نحوه تولید و کاربرد آنها توضیح خواهیم داد. برای درمان تومور از واکنش هم‌جوشی $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ به منظور رسیدن به افزایش دز رسیده به بافت توموری مورد نظر استفاده می‌کنیم و برای تصویربرداری از تومور، گاما‌های آبی تولیدی ناشی از ^{10}B مورد استفاده قرار می‌گیرند که نویسندگان این مقاله این موضوع را بررسی نکرده‌اند و برای مقایسه کارایی پروتون‌درمانی با تزریق محلول بورن‌کپتات‌سدیم حاوی بورن ۱۱ نسبت به پروتون‌درمانی با تزریق نانوذرات طلا دز رسیده به بافت توموری برای این دو مورد به طور مجزا محاسبه و مقایسه می‌گردند. لذا فانتوم سینه مورد نظرمان را یک بار توسط تزریق نانوذرات طلا به آن به همراه پرتوهای پروتونی تحت تابش قرار می‌دهیم و نتایج دز جذبی مورد نظر را برآورد خواهیم کرد. سپس فانتوم خود را با تزریق بورن‌کپتات‌سدیم حاوی محلول ^{11}B تحت تابش پرتو پروتونی قرار می‌دهیم تا از ذرات تولیدی آلفا برای درمان تومور استفاده کنیم. سپس نتایج حاصل از دز جذبی به دست آمده در این حالت‌ها را از طریق شبیه‌سازی مونت‌کارلو Geant4/Gate7 مورد مقایسه قرار می‌دهیم و در ادامه به بحث و نتیجه‌گیری اثر این واکنش‌ها جهت بهبود دز جذبی در تومور می‌پردازیم.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. تقویت پروتون‌درمانی با استفاده از تزریق بورن به

بافت و انجام واکنش هم‌جوشی $p^{11}\text{B}$

اخیراً روش پروتون‌درمانی غیرمتعارف ارائه شده است که به آن روش‌های درمانی پروتون تقویت‌شده گفته می‌شود. هدف از این روش افزایش واگذاری دز در حجم هدف تومور بدون افزایش دز رسیده به حجم بافت سالم است.

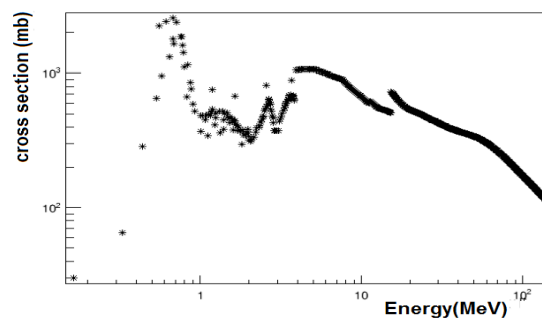
² proton-boron fusion enhancement proton therapy

¹ proton-boron 11 fusion reaction

۷۱۸ رخ می‌دهد. توجه داشته باشید که بررسی‌های انجام گرفته نشان می‌دهند که شدت این تابش اشعه گاما در ۷۱۸ keV حدوداً ۳۰ برابر کمتر از شدت تابش اشعه گاما در ۷۱۸ keV ناشی از واکنش ناکشسان $^{10}\text{B}(p, p'\gamma)^{10}\text{B}$ می‌باشد. همچنین قله ۵۱۱ keV از نابودی پوزیترون و به دنبال آن تولید جفت الکترون-پوزیترون در ماده هدف به وجود می‌آید و توسط آشکارساز، ثبت می‌گردد.

واکنش بهمنی آلفا-پروتون-آلفا توسط Elsässer و همکاران معرفی شد [۲۵] و افزایش غیرمنتظره‌ای در میزان تولید آلفا در طول آزمایش‌های همجوشی بورن توضیح داده شد. در حالی که شرایط همجوشی تفاوت زیادی با شرایطی دارد که می‌تواند در طول درمان با پرتوی پروتونی مورد استفاده قرار گیرد. مکانیسم بهمنی ممکن است بر اثر غلظت بالای پروتون در حالت سکون تأثیر خود را بر دز انتقالی داشته باشد. واکنش بهمنی آلفا-پروتون-آلفا یک ذره آلفا به یک پروتون در حال سکون برخورد می‌کند و در نتیجه این پروتون شتاب می‌گیرد و به انرژی کافی بالا می‌رسد تا با یک ^{11}B واکنش نشان داده و سه ذره آلفا تولید می‌کند. این سه ذره آلفا دوباره می‌توانند پروتون‌های شتاب‌یافته ایجاد کرده و در نتیجه بهمنی از ذرات آلفا ایجاد کنند [۲۶].

این واکنش که از برخورد یک ذره آلفا با یک پروتون ساکن آغاز می‌شود، این پروتون را تا انرژی به اندازه کافی (بزرگتر از ۰/۵ MeV) بالا شتاب می‌دهد تا توسط یک ^{11}B گیراندازی شود. این واکنش گیراندازی باعث آزاد شدن سه ذره آلفا که دارای انرژی کافی برای شتاب دادن دوباره به یک پروتون در حال سکون می‌باشد، امکان ایجاد یک اثر بهمنی را فراهم می‌کند. برای بررسی تأثیر این واکنش بهمنی، سطح مقطع ذرات آلفا در شتاب‌گیری پروتون‌ها مورد نیاز است. این سطح مقطع، در محدوده انرژی ۱-۸ MeV، بین ۶ تا ۱۰ بار گزارش شده است [۲۷].



شکل (۲): سطح مقطع کل تولید ذرات آلفا برحسب انرژی پروتون فرودی [۲۴].

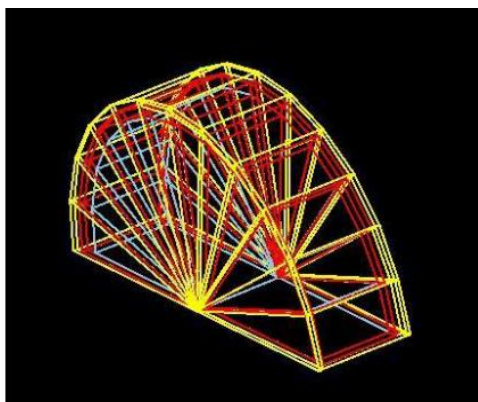
هسته‌های ^{11}B در برهم‌کنش با پروتون‌ها می‌توانند واکنش هسته‌ای $^{11}\text{B}(p, 2n)^{10}\text{C}$ انجام دهند و به دنبال آن ^{10}C واپاشی $\beta +$ انجام می‌دهد و $^{10}\text{B}^*$ را تولید می‌کند و باعث گسیل اشعه‌های گاما در ۷۱۸ keV می‌گردد، اما سطح مقطع چنین واکنشی در مقایسه با سطح مقطع‌های دیگر واکنش‌ها با هسته ^{10}B بسیار کم است. علاوه بر این اشعه گامای تولید شده در چنین واکنشی آنی نیست، بنابراین این واکنش خاص برای اندازه‌گیری زمان برخط تصویربرداری مفید نخواهد بود.

روش درمانی حاصل از واکنش پیشنهادی $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ از دو جنبه دارای مزیت است: جنبه اول درمان پروتونی چون پروتون‌ها عمدتاً به‌عنوان پرتابه‌هایی برای انجام واکنش همجوشی هسته‌ای می‌باشند و جنبه دوم درمان با یون سنگین‌تر است، زیرا ذرات آلفا در واکنش‌های همجوشی هسته‌ای ایجاد شده LET بالاتری دارند و باعث خسارت‌های کارآمدتر به سلول منفرد می‌گردد. درحقیقت هسته‌های ^{11}B برای راه‌اندازی واکنش همجوشی هسته‌ای $^{11}\text{B} - p$ (قابلیت درمان پیشرفته) مهم هستند، در حالی که هسته‌های ^{10}B برای تولید اشعه‌های گامای آنی (توانایی تصویربرداری در زمان برخط) کارایی دارند که در اینجا مورد بحث قرار نمی‌گیرد [۲۴]. طیف گامای گسیل شده مربوط به هسته‌های ^{11}B در برهم‌کنش با پروتون‌ها می‌تواند واکنش هسته‌ای $^{11}\text{B}(p, 2n)^{10}\text{C}$ را انجام دهند و از واپاشی $\beta +$ مربوط به $^{10}\text{B}^*$ ، گسیل اشعه‌های گاما در keV

تابش می‌تواند باعث آسیب سلولی شود و تا حدی فرآیندهای سلولی را ترمیم کند و از زنده ماندن یا تولیدمثل سلول جلوگیری کند. با این وجود، یکی از مشکلات پرتودرمانی این است که پرتوهای یونیزه‌کننده ممکن است به سلول‌های سالم و هم‌چنین سلول‌های سرطانی آسیب برسانند. زیرا باید از بافت غیرسرطانی عبور کنند تا به هر توموری که در عمق بیشتری از پوست است، برسند. علاوه‌براین برهم‌کنش‌های تابشی به شیوه‌ای احتمالی اتفاق می‌افتد و در کل این امکان وجود ندارد، همه برهم‌کنش‌های تابشی در درون تومور اتفاق بیفتد. از آن‌جا که تابش می‌تواند هم به بافت سرطانی و هم به بافت سالم آسیب برساند، مهم است که دز تابشی به بافت سرطانی بیشینه گردد و دز تابشی به بافت سالم کمینه گردد. دانش نانو به درک تأثیرات منحصربه‌فرد مواد به اندازه نانومتر و تأثیر آن‌ها بر خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مواد مربوط می‌شود. فن‌آوری‌های نانو به دلیل اندازه آن‌ها از ویژگی‌های منحصربه‌فردشان به نفع خود استفاده می‌کنند. Dowling و همکاران نانوذراتی را که اندازه‌ای کمتر از ۱۰۰ نانومتر دارند، مشخص کرده‌اند [۲۸]. نانوذرات به دلیل توانایی ارسال داروها در دامنه بهینه دز، مورد توجه هر شاخه پزشکی قرار گرفته‌اند که اغلب منجر به افزایش کارایی درمانی داروها، و منطبق با بهبود ضعف‌های جانبی بیمار می‌شود [۲۹]. نانوذرات طلا (GNPs) نامزد جذابی برای تصویربرداری از سلول‌ها [۳۰-۳۱]، ارسال دارو به هدف و تشخیص سرطان و کاربردهای درمانی به دلیل اندازه، راحتی در آماده‌سازی و تجمع زیستی، خاصیت جذب و پراکندگی قوی و هم‌چنین زیست‌سازگاری شناخته شده آنها هستند. نانوذرات طلا می‌توانند حساسیت رادیویی تومور را تقویت کنند. هنگامی که پرتوها یا اشعه‌های X یا γ از یک ماده عبور می‌کنند، آنها ممکن است در برهم‌کنش باشند یا ممکن است بدون برهم‌کنش از درون ماده عبور کنند. برهم‌کنش اشعه X با نانوذرات طلا (ماده‌ای با عدد اتمی بالا)

باعث افزایش جذب اشعه ایکس و آزاد شدن الکترون‌ها می‌شود. برهم‌کنش با طلا می‌تواند از طریق اثر فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون یا تولید زوج باشد. پس از خارج شدن الکترون از اتم، جایی خالی در ساختار پوسته الکترونی ایجاد می‌شود. این جای خالی می‌تواند توسط یک الکترون مدار بیرونی‌تر که در حالت انرژی بالاتری قرار دارد، پر شود و این‌که الکترون بین حالت‌های انرژی پرش انجام می‌دهد و اتم را در حالت برانگیخته قرار می‌دهد. انرژی اضافی حالت برانگیخته از طریق گسیل اشعه ایکس مشخصه یا یک الکترون اوژه آزاد می‌شود. این فرآیند می‌تواند تکرار شود و در نتیجه چندین الکترون اوژه به‌ازای یک برهم‌کنش تولید گردد [۳۲-۳۵]. بنابراین برهم‌کنش تابش با نانوذرات طلا منجر به برهم‌کنش‌های اضافی می‌شود که الکترون‌های اضافی تولید می‌کنند. از این الکترون‌های اضافی می‌توان برای ایجاد صدمات بیشتر در تومورها استفاده کرد که این امر باعث افزایش اثر تابش می‌شود. الکترون‌های اوژه برد نسبتاً کوتاهی دارند [۳۶]. الکترون‌های اوژه الکترون‌های مقید نسبتاً ضعیفی هستند و می‌توانند چگالی یونیزاسیون بسیار بالاتری را در یک منطقه محلی ایجاد کنند [۳۷]. طلا عدد اتمی بالایی دارد که تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از بافت نرم است. از آن‌جا که الکترون‌های اوژه برد نسبتاً کمی دارند، برای نانوذرات طلا نزدیک به تومورها مهم هستند. این می‌تواند به استفاده از عوامل هدف‌گیری تومور کمک کند. علاوه‌براین، ممکن است خود نانوذرات بخشی از انرژی الکترون اوژه را از طریق برخوردها جذب کنند. در این حالت، مکانی که در آن وقایع یونیزه‌کننده در نانوذرات طلا رخ می‌دهد، از اهمیت بالایی برخوردار است. بیشتر الکترون‌های کم‌انرژی دارای برد کوتاهی در داخل نانوذرات هستند که بسیاری از آن‌ها در داخل ذرات بزرگتر متوقف می‌شوند و فقط پرا انرژی‌ترین و الکترون‌های توانای کم‌یونیزان قابلیت فرار دارند. نانوذرات طلا مواد بسیار متنوعی برای پرتودرمانی و ارسال

۲۵۰ می‌باشد که قادر به ارائه دقت بالایی در ردیابی الکترونها، هادرونها و یونها است [۳۹]. در کل تاریخچه پروتون یک میلیون در هر اجرا، شبیه‌سازی و ردیابی می‌شود. در این شبیه‌سازی از یک پرتو مدادی پروتونی که خروجی یک سیستم اسکن مدادی است، استفاده می‌شود. این پرتو پروتونی از یک چشمه نقطه‌ای منشأ می‌گیرد که تک پرتوهایی را گسیل می‌کند. به‌منظور شبیه‌سازی ناحیه سرطانی احاطه شده با بافت‌های سالم و تزریق محلول بورن‌کپتات‌سدیم حاوی اتم‌های بورن ۱۱، به‌تومور از فانتوم سینه فشرده شده‌ای به شکل نیمکره استفاده شده است. بافت اصلی به شکل نیم‌کره‌ای به شعاع ۷ cm است که ضخامت پوسته آن ۰/۸ cm است که این پوسته دربرگیرنده بافت چربی با ضخامت ۰/۳ cm و بافت پوست به ضخامت ۰/۵ cm تعریف شده است. تومور مکعبی به ضلع ۲ cm در نظر گرفته شده است که در عمق ۴ cm از ابتدای سینه واقع است. (شکل ۳)



شکل (۳): شبیه‌سازی فانتوم سینه.

چشمه تعریف شده در این کار یک چشمه دایره‌ای به شعاع ۲۵ میلی‌متر با توزیع انرژی گاوسی (انتخاب تابع توزیع گاوسی از دیدگاه دانشمندان در درمان سرطان رضایت‌بخش‌تر است. به‌همین دلیل ما نیز این انتخاب را در شبیه‌سازی‌هایمان قرار داده‌ایم). که در فاصله ۱۲ سانتی‌متری از فانتوم مورد نظر قرار گرفته است و از بیرون فانتوم به‌صورت عمود بر فانتوم سینه، از انرژی ۳ MeV تا ۲۵۰ با گام ۱ MeV و به صورت

دارو هستند. زیرا نسبتاً پایدار و غیرسمی هستند و به همین دلیل خاصیت الکترونیکی و نوری بی‌ظنیری دارند [۳۷]. برای تولید نانوذرات از روش بالا به پایین (روش بالا به پایین شامل تجزیه مواد حجیم به ذرات کوچکتر است که در نهایت منجر به NP ها می‌شود) استفاده می‌شود. هم‌چنین از طریق تزریق در رگ‌های خونی یا اسپری کردن به بافت سینه با رعایت شرایط خاص، از طریق جریان خون منتقل خواهند شد. این نانوذرات با استفاده از اندوسیتوز، نیروهای برشی یا انتشار منفعل از طریق روزنه‌های شبکه مویرگی از سیستم گردش خون به سایر بافت‌ها فرار می‌کنند. به‌طور کلی، نانوذرات با اندازه کمتر از ۶ نانومتر توسط کلیه پاکسازی می‌شوند، در حالی که آن‌هایی که اندازه بیشتر از ۶ نانومتر دارند، توسط کبد پاک می‌شوند. بلافاصله بعد از ورود نانوذرات فلزی به بافت‌های توموری و تحت تابش قرار گرفتن بافت‌ها با تابش‌های یونیزان، پرتوهای پروتونی میزان دز رسیده به سلول‌های توموری را نسبت به سلول‌های سالم افزایش می‌دهند. در عمل نانوذرات طلا با استفاده از روش تزریق مکانیکی (نانوذرات طلا به‌صورت مکانیکی در تومور نیم استوانه‌ای تزریق شده‌اند) به بافت تومور سینه تزریق می‌شوند [۳۷].

شبیه‌سازی‌ها با استفاده از کد Geant4/Gate7 انجام می‌شود. هندسه شبیه‌سازی شده شامل تمام عناصر انتقال شامل تعدیل‌کننده انرژی خاص برای ایجاد قله براگ، عناصر تشخیصی و فلاسک آب T-25 است که سلول‌ها در آن قرار گرفته‌اند [۳۸]. فیزیک واپاشی، فیزیک الکترومغناطیسی و فیزیک برهم‌کنش‌های هادرونی (کشسان و غیرکشسان) مربوط به فرآیندهای هادرونی، از فیزیک لیسنج Geant4 QGSP_BIC استفاده می‌کنند. فیزیک الکترومغناطیسی شامل فعال کردن لیست فیزیک 3 G4EmStandardPhysics_opt4 از ۳ MeV تا

تک‌انرژی پروتون‌ها را انتقال می‌دهد تا بتوانیم بهینه محدود انرژی را با دقت بیشتری که در داخل تومور به‌جا می‌گذارند، بیابیم. در این‌جا یک پرتو حاوی 10^6 ذره پروتون را با انرژی 3 MeV می‌تابانیم و مسیر آن را طی می‌کنیم و انرژی انباشت شده آن را می‌یابیم. در مرحله بعد ذرات با انرژی 4 MeV می‌تابانیم و این روند را تا انرژی 250 MeV ادامه می‌دهیم و سپس بهینه محدود انرژی را تعیین کردیم که در تومور به‌جا گذاشته می‌شوند. (گام‌ها می‌توانند بیشتر انتخاب شوند ولی دقت محاسبات پایین می‌آید).

با توجه به تعریف فانتوم موردنظر و چشمه در ما برای به‌حداکثر رساندن میزان واکنش، از برون‌کپتات سدیم (BSH) حاوی برون -۱۱ استفاده کرده و در بافت تومور موجود در سینه تزریق می‌کنیم. در این روش ما در هر مرحله دز تزریقی حاوی برون -۱۱ را تغییر داده و سپس پرتو پروتونی را از فاصله ۱۲ سانتی‌متری از سینه به آن می‌تابانیم و آن‌گاه دز حاصل را به‌دست می‌آوریم.

واکنش هسته‌ای پروتون- برون در نظر گرفته شده در این کار، معمولاً به‌صورت $^{11}\text{B} + p \rightarrow 3\alpha + 8.7\text{MeV}$ است. حاصل از این واکنش مثبت (8.7 MeV) است، زیرا پروتون فرودی کاملاً توسط هسته ^{11}B جذب می‌شود. این واکنش به‌دلیل توانایی فرآیند در تولید تعداد زیادی از ذرات آلفا در یک واکنش گرمازا در اینجا (انرژی آزاد شده به‌صورت انرژی جنبشی ذرات آلفا می‌باشد). از سال ۱۹۳۰ جلب توجه کرده است [۴۰، ۴۱]. چنین واکنشی برای تولید انرژی همجوشی بدون تولید رادیواکتیویته ناشی از نوترون بسیار جذاب می‌باشد. چنین واکنش هسته‌ای می‌تواند در برنامه‌های پزشکی نقش مؤثری در بهبود کارایی پروتون‌درمانی داشته باشد.

استفاده بالینی بالقوه از واکنش $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ تاکنون تنها با استفاده از شبیه‌سازی‌های مونت‌کارلو مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است [۴۱]. در حقیقت، بیشترین ذرات آلفای تولید

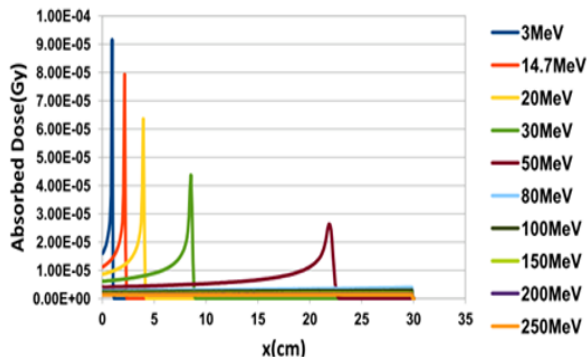
شده در واکنش پروتون- برون برد متوسطی کمتر از ۳۰ میکرومتر در آب دارند، بنابراین با اندازه سلول معمولی قابل مقایسه است. از این‌رو، حتی اگر چنین ذراتی عمدتاً در خارج از سیتوپلاسم سلول به‌دلیل جذب زیر بحرانی برون تولید شوند، احتمال رسیدن آن‌ها به هسته و آسیب‌رساندن به DNA بسیار کم است. علاوه‌براین حتی اگر غلظت غیرقابل اغماضی از هسته‌های ^{11}B در بافت‌های سالم اطراف تومور وجود داشته باشد، تعداد رویدادهای هم‌جوشی (یعنی ذرات آلفای تولید شده) نسبتاً کم خواهد بود یا کاملاً وجود نخواهد داشت، زیرا طیف انرژی پروتون فرودی نامطلوب، دور از منطقه تومور است.

این می‌تواند به محلی‌سازی دز مؤثرتری از ذرات از نظر بیولوژیکی منجر شود که بالاتر از موردی است که در حال حاضر با پروتون‌درمانی معمولی قابل دستیابی است، بنابراین به یک درمان کارآمدتر از نظر افزایش در مرگ‌ومیر سلول‌های سرطانی به‌ویژه به‌دلیل طبیعت خوشه‌ای آسیب‌دیدگی DNA، که ناشی از ذرات آلفا با LET بالا است که در منطقه تومور گسیل می‌گردد، منجر می‌شود.

برای به‌حداکثر رساندن میزان واکنش، از برون‌کپتات سدیم (BSH) که حاوی برون -۱۱ است، استفاده می‌شود که به‌طور قابل توجهی مرگ‌ومیر سلولی و پیچیدگی انحراف کروموزومی را ثبت می‌کند. هم‌چنین برای تومورهای که در عمق عمیق که در مجاورت ارگان‌های بحرانی قرار دارند و تومورهای غیر قابل تصور یا عودکننده بسیار مهم می‌باشد [۴۲].

۳. نتایج و بحث

شکل ۴، تولید ذرات آلفا را از طریق پروتون- برون-۱۱ و پروتون- اکسیژن-۱۶ نشان می‌دهد. در این شکل دیده می‌شود که میزان آلفای تولیدی ناشی از واکنش پروتون- برون-۱۱ حدوداً ۱۰۰۰ برابر کمتر از آلفای تولیدی ناشی از واکنش



شکل (۵): دز جذب شده در تومور سینه، تحت تابش قرار گرفته با پروتون با استفاده از شبیه‌سازی Geant4/Gate7 برحسب عمق نفوذ پروتون‌ها در درون فانتوم مورد نظر به‌ازای انرژی‌های پرتو پروتونی متفاوت در محدوده $3 \leq E(\text{MeV}) \leq 250$.

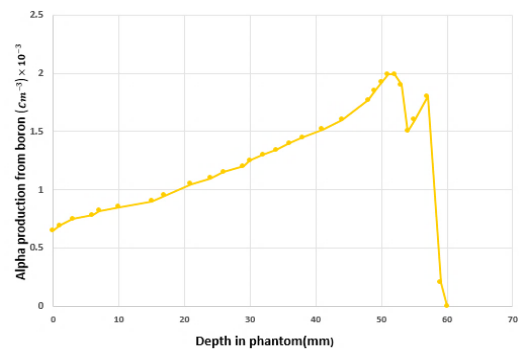
از مشاهده این شکل در می‌یابیم که با افزایش عمق نفوذ پروتون‌ها و با افزایش انرژی آن‌ها در درون تومور ارتفاع قله براگ کاهش می‌یابد، در حالی که پهنای آن افزایش می‌یابد. در محدوده انرژی پروتونی $3 \leq E(\text{MeV}) \leq 50$ دز جذب شده درون فانتوم قرار می‌گیرد و از این محدوده انرژی به بعد، خارج از فانتوم پیشنهادی خواهد بود.

بنابراین از آن‌جا که تومور در محدوده ۴ تا ۶ سانتی‌متری از ابتدای فانتوم مورد نظر قرار گرفته است، محدوده بهینه انرژی پروتونی که دقیقاً در انتهای قله براگ به‌جا گذاشته می‌شود، $20 \leq E(\text{MeV}) \leq 35$ می‌باشد و آخرین حد انرژی بهینه برابر با ۳۲ MeV می‌باشد.

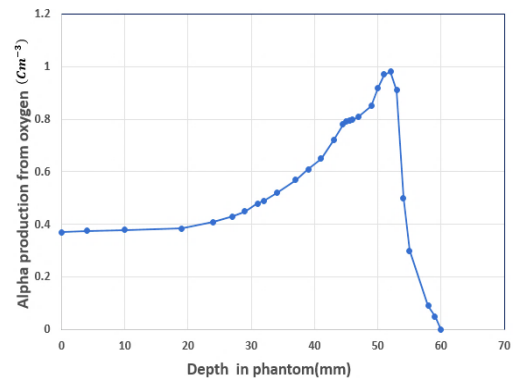
همان‌طور که توضیح داده شد، ما محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ را در بافت توموری سینه شبیه‌سازی کردیم و سلول‌ها را با یک پرتو پروتونی بالینی در حضور این محلول، به‌منظور انجام واکنش $^{11}\text{B} + \text{p} \rightarrow 3\alpha + 8.7 \text{ MeV}$ تحت تابش قرار دادیم.

ذرات آلفای تولید شده در اثر انجام این واکنش هسته‌ای به‌عنوان مسئول جهت افزایش اندازه‌گیری اثر بیولوژیکی پروتونی شناخته می‌شوند. بنابراین، این یافته‌ها پیامدهای مهمی را در افزایش پروتون‌درمانی سرطان به‌دنبال خواهند داشت [۳۷]. درمان با بورن باعث افزایش اثرات بیولوژیکی پروتونی و

پروتون - اکسیژن ۱۶- می‌باشد. علاوه‌براین، تنها در پایان قله براگ، تولید آلفا از طریق اکسیژن به صفر می‌رسد. در محل قله براگ، سطح مقطع میکروسکوپی ^{11}B سه برابر بیشتر از سطح مقطع اکسیژن است. بنابراین میزان تولید ذره آلفا از طریق ^{16}O بیشتر است [۴۳]. نتایج حاصل از تحقیقات نشان می‌دهند که انرژی میانگین ذره آلفای تولیدی ناشی از ^{11}B تقریباً ۲ تا ۳ MeV می‌باشد، در حالی‌که انرژی مربوط به ذره آلفای تولیدی ناشی از ^{16}O می‌تواند به مقدار حداکثر ۱۵ MeV برسد. لازم به ذکر است که ذرات آلفای تولیدی ناشی از ^{16}O مطابق با واکنش $\text{p} + ^{16}\text{O} \rightarrow \alpha + ^{13}\text{N}$ زمانی حاصل می‌شوند که انرژی پروتون‌ها تقریباً در محدوده ۷ تا ۸۰ MeV باشد [۴۳].



(الف)



(ب)

شکل (۴): تولید ذرات آلفا برای، الف: ^{16}O و ب: ^{11}B به‌صورت

تابعی از مکان از طریق شبیه‌سازی Geant4/Gate7.

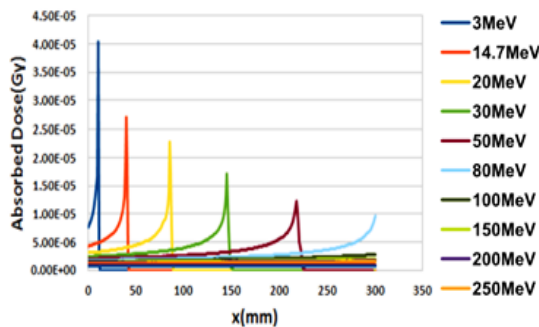
سپس فانتوم مورد نظر را که عاری از نانوذرات طلا بود، بدون تزریق محلول حاوی بورن، تحت تابش پرتو پروتونی قرار می‌دهیم و دز جذب شده را در محدوده تومور به‌دست می‌آوریم (شکل ۵).

پروتونی میزان دز جذب شده در درون فانتوم به‌ازای هر غلظت تزریقی نانوذرات طلا / محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ افزایش می‌یابد.

۲- از مقایسه‌ی نمودارهای تزریق نانوذرات طلا (نمودارهای ب، د و ی) با نمودارهای تزریق محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ (نمودارهای الف، ج و ه) به‌ازای تزریق غلظت‌های یکسان به درون فانتوم سینه درمی‌یابیم که با افزایش عمق نفوذ پروتون‌ها در درون فانتوم به‌ازای تمامی غلظت‌های تزریقی کاهش دز جذب شده مشاهده می‌شود اما در این حالت دز جذب شده ناشی از تزریق نانوذرات طلا بیشتر از دز ناشی از تزریق محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ می‌باشد.

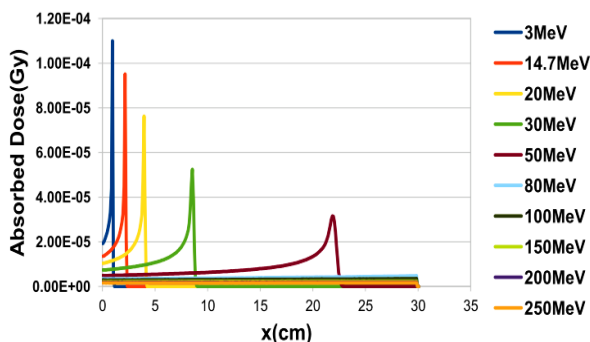
هم‌چنین با افزایش انرژی پرتوهای پروتونی به‌ازای تمامی غلظت‌های تزریقی دز جذب شده کاهش می‌یابد اما در این حالت دز جذب شده ناشی از تزریق نانوذرات طلا باز هم بیشتر از دز ناشی از تزریق محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ می‌باشد. علاوه‌براین مقدار بهینه انرژی مربوط به تزریق نانوذرات طلا بیشتر از بهینه انرژی مربوط به تزریق محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ می‌باشد.

With 25 mg/ml Boron



(الف)

With 25mg/ml GNPs



(ب)

در نتیجه افزایش معنی‌داری در ایجاد مرگ سلولی در سلول‌های تومور سینه می‌شود و باعث رساندن بیشترین دز جذبی به منطقه تحت تابش می‌گردد.

در شکل ۶ نمودارهای مربوط به مقایسه مقادیر دز جذب شده در فانتوم سینه ناشی از تزریق جداگانه محلول بورن کپتات سدیم حاوی غلظت‌های ۲۵ mg/ml و ۵۰ و ۷۵ بورن-۱۱ (نمودارهای الف، ج و ه) و تزریق نانوذرات طلا با غلظت‌های یکسان (نمودارهای ب، د و ی) برحسب عمق نفوذ باریکه پروتونی درون فانتوم به‌ازای انرژی‌های باریکه پروتونی متفاوت در محدوده $3 \leq E(\text{MeV}) \leq 250$ حاصل از شبیه‌سازی Geant4/Gate7 آورده شده است. از مشاهده این شکل نتایج زیر یافت می‌شود:

۱- از مقایسه‌ی نمودارهای تزریق نانوذرات طلا / محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ با غلظت‌های متفاوت (۲۵ mg/ml و ۵۰ و ۷۵) به درون فانتوم سینه (نمودارهای موجود در شکل ۶) / (نمودارهای موجود در شکل ۶) درمی‌یابیم که به‌ازای پرتوهای پروتونی با هر انرژی اختیار شده میزان دز جذب شده در درون فانتوم با افزایش غلظت تزریق نانوذرات طلا / محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ افزایش می‌یابد و به‌ازای هر غلظت تزریق نانوذرات طلا / محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱ با افزایش انرژی پرتو پروتونی، ارتفاع قله براگ کاهش ولی پهنای آن افزایش می‌یابد و پروتون‌هایی با محدوده انرژی $3 \leq E(\text{MeV}) \leq 50$ / $10 \leq E(\text{MeV}) \leq 40$ دز خود را در درون فانتوم مورد نظر به‌جا می‌گذارند و پروتون‌هایی با محدوده بهینه انرژی $20 \leq E(\text{MeV}) \leq 32$ / $20 \leq E(\text{MeV}) \leq 32$ دز خود را به‌طور کامل در محدوده تومور به‌جا می‌گذارند.

پروتون‌های با انرژی بهینه ۲۷ MeV / ۳۲ MeV کل انرژی خود را در انتهای قله براگ در درون تومور به‌جا می‌گذارند. هم‌چنین دیده می‌شود که با افزایش انرژی پرتو

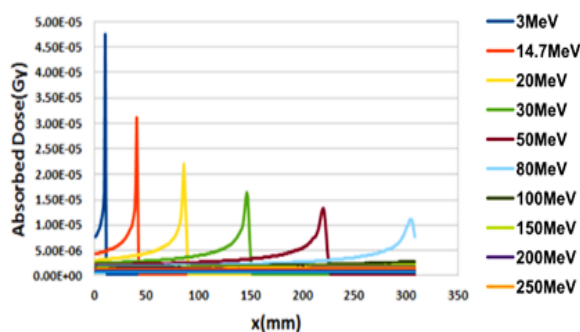
۴. نتیجه‌گیری

هسته‌های ^{11}B در برهم‌کنش با پروتون‌ها می‌توانند واکنش هسته‌ای $^{11}\text{B}(p, 2n)^{10}\text{C}$ انجام دهند و به دنبال آن ^{10}C واپاشی β^+ انجام می‌دهد و $^{10}\text{B}^*$ تولید می‌شود که باعث گسیل اشعه‌های گاما در 718 keV می‌گردد، اما سطح مقطع چنین واکنشی در مقایسه با سطح مقطع‌های دیگر واکنش‌ها با هسته ^{10}B بسیار کم است. علاوه بر این اشعه گامای تولید شده در چنین واکنشی آنی نیست، بنابراین این واکنش خاص برای اندازه‌گیری زمان برخط تصویربرداری مفید نخواهد بود و در این کار مورد مطالعه قرار نگرفته است.

در این تحقیق، براساس تعریف غلظت‌های مختلف تزریقی محلول بورن کپتات سدیم حاوی بورن-۱۱، با استفاده از کد Geant4/Gate7، تعداد ذرات آلفای گسیلی ناشی از واکنش‌های $^{11}\text{B} + p \rightarrow 3\alpha + 8.7\text{ MeV}$ و $^{16}\text{O} \rightarrow \alpha + ^{13}\text{N}$ برآورد شد و نتایج به دست آمده نشان دادند که در اثر انجام واکنش بهمنی آلفا-پروتون-آلفا میزان ذرات آلفای تولیدی در اثر واکنش $p + ^{16}\text{O} \rightarrow \alpha + ^{13}\text{N}$ بیش از ذرات آلفای تولیدی ناشی از واکنش $^{11}\text{B} + p \rightarrow 3\alpha + 8.7\text{ MeV}$ می‌باشد.

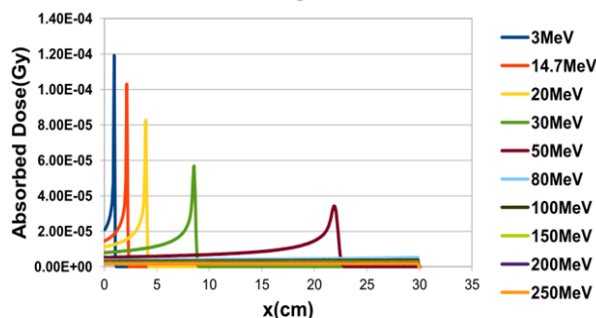
از طریق تجزیه و تحلیل نتایج، مشاهده می‌شود که در $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ ، گسیلنده‌های آلفا توانایی بیشتری به منظور افزایش به‌جاگذاری دز درون قله براگ در مقایسه با درمان پروتون معمولی دارند. علاوه بر این با افزایش غلظت بورن-۱۱ در حجم هدف، نرخ دز به‌جاگذاری شده افزایش می‌یابد. در نتیجه، $^{11}\text{B}(p, \alpha)2\alpha$ می‌تواند به‌عنوان کاندیدای پروتون‌درمانی تقویت شده در نظر گرفته شود که ممکن است به‌طور نسبی باعث افزایش به‌جاگذاری دز در حجم هدف شود و بر این اساس، نسبت دز به‌جا گذاشته شده در منطقه هدف را در مقایسه با پروتون درمانی معمولی افزایش دهد. از آن‌جا که تومورهای سینه، در یک ارگان حساس قرار دارند، بایستی که

With 50 mg/ml Boron



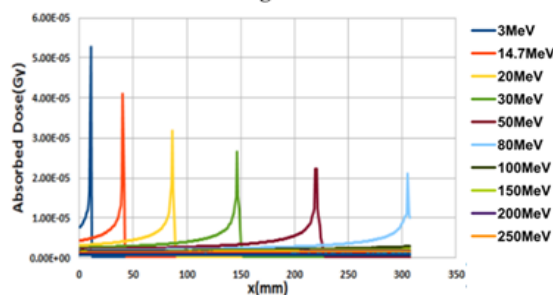
(ج)

With 50mg/ml GNPs



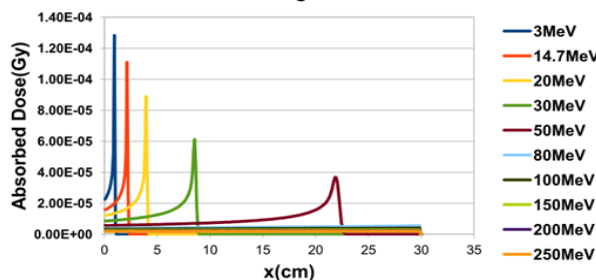
(د)

With 75 mg/ml Boron



(ه)

With 75mg/ml GNPs



(ی)

شکل (۶): نمودارهای مربوط به مقایسه مقادیر دز جذب شده در فانتوم سینه ناشی از تزریق جداگانه محلول بورن کپتات سدیم حاوی غلظت‌های 25 mg/ml ، 50 و 75 بورن-۱۱ (نمودارهای الف، ج و ه) و تزریق نانوذرات طلا با غلظت‌های یکسان (نمودارهای ب، د و ی) برحسب عمق نفوذ پروتون در فانتوم به‌ازای انرژی‌های پروتون متفاوت در محدوده $3 \leq E(\text{MeV}) \leq 250$ حاصل از شبیه‌سازی Geant4/Gate7.

است. با این حال، در حال حاضر ما نمی‌توانیم یک محاسبات تحلیلی ساده ارائه دهیم که بتواند نتایج ما را به‌طور مطلوب توضیح دهد، اما همان‌طور که از نتایج به‌دست آمده، دیده می‌شود، تزریق نانوذررات طلا با غلظت یکسان نسبت به تزریق محلول بورن‌کپتات‌سدیم حاوی بورن-۱۱ در بافت سرطانی سبب می‌شود که درصد دز حاصله ناشی از تزریق نانوذررات طلای تزریقی ۱/۷۴ درصد بالاتر از تزریق محلول بورن‌کپتات‌سدیم حاوی بورن-۱۱ در بافت تومور باشد. (جهت مقایسه به مراجع ۴۲ و ۴۳ مراجعه شود).

کم کردن هرچه بیشتر دز رسیده به مناطق سالم اطراف تومور و تقویت آن در تومورهای تحت درمان به‌دقت مورد بررسی قرار گیرد.

تاکنون با مطالعات اخیر فرایند تزریق نانوذررات طلا بر روی انسان‌ها، نتایج مطلوب و امیدوارکننده‌ای را ارائه نکرده است اما در موش‌ها نتایج مطلوب‌تری مشاهده شده است [۳۵]. علاوه‌براین، داده‌های رادیوبیولوژیکی گزارش شده، نشان داده‌اند که واکنش $^{11}\text{B} + \text{p} \rightarrow 3\alpha + 8.7 \text{ MeV}$ مسئول افزایش اثربخشی رادیوبیولوژیکی یک پرتو پروتونی بالینی

۵. مراجع

- [1] P. Blanchard, A. S. Garden, G. B. Gunn, D. I. Rosenthal, W. H. Morrison, M. Hernandez, J. Crutison, J. J. Lee, R. Ye, C. D. Fuller, A. S. Mohamed, K. A. Hutcheson, E. B. Holliday, N. G. Thaker, E. M. Sturgis, M. S. Kies, X. R. Zhu, R. Mohan, S. J. Frank. "Intensitymodulated proton beam therapy (impt) versus intensity-modulated photon therapy (imrt) for patients with oropharynx cancer – a case matched analysis," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 120, no. 1, pp, (2016) 48 – 55.
- [2] P. Blanchard, G. B. Gunn, A. Lin, R. L. Foote, N. Y. Lee, S. J. Frank. "Proton therapy for head and neck cancers," *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 28, no. 1, pp. (2018) 53 – 63.
- [3] R. R. Wilson. "Radiological use of fast protons," *Radiology*, vol. 47, no. 5, pp. (1946) 487–491.
- [4] S. Stave, M. W. Ahmed, R. H. France, S. S. Henshaw, B. Muller, B. A. Perdue, R. M. Prior, M. C. Spraker, H. R. Weller. "Understanding the 11B (p; α) α , reaction at the 0.675 MeV resonance," *Phys. Lett. B* 696, 26 (2011).
- [5] Y. Do-Kun. "Application of proton boron fusion reaction to radiation therapy: A Monte Carlo simulation study", *Appl. Phys. Lett.* 105 (2014) 223-507.
- [6] L. Giuffrida. "Prompt gamma ray diagnostics and enhanced hadron-therapy using neutron-free nuclear reactions", *AIP Advances*, 6 (2016) 105-204.
- [7] G. Petringa. "Study of gamma-ray emission by proton beam interaction with injected boron atoms for future medical imaging applications", *Journal of Instrumentation* 12(03) (2017).
- [8] M. L. E. Oliphant and L. Rutherford. "Experiments on the transmutation of elements by protons," *Proc. R. Soc. A* 141, 259 (1933).
- [9] S. Kim, D. K. Yoon, H. B. Shin, J. Y. Jung, M. S. Kim, *J. Korean. Phys. Soc.* 70, 629 (2017).
- [10] D. K. Yoon, J. Y. Jung, T. S. Suh. *Appl. Phys. Lett.* 105, (2014) 223-507.
- [11] D. Yoon, J. Jung, H. Shin, M. Kim, H. Jang. *Med. Phys.* 42, (2015) 34-87.
- [12] J.Y. Jung, D.K. Yoon, H. C. Lee, B. Lu, T. S. Suh. *AIP Adv*, 6, (2016) 95-119.
- [13] W. M. Nevins and R. Swain. "The thermonuclear fusion rate coefficient for p -11B Reactions," *Nucl. Fusion* 40, 865 (2000).
- [14] G. L. Kulcinski and J. F. Santarius. "Nuclear fusion: Advanced fuels under debate," *Nature (London)* 396, 724 (1998).
- [15] N. Rostoker, M. W. Binderbauer, H. J. Monkhorst. "Colliding beam fusion reactor," *Science* 278, 1419 (1997). And V. S. Belyaev, A. P. Matafonov, V. I. Vinogradov, V. Krainov, P. Lisitsa, V. S. Roussetski, A. S. Ignatyev, G. N. Andrianov. "Observation of neutronless fusion reactions in picosecond laser plasmas," *Phys. Rev. E* 72, (2005) 226-406.
- [16] C. Labaune, S. Depierreux, C. Goyon, G. Loisel, V. Yahia, J. Rafelski. "Fusion reactions initiated by laser-accelerated particle beams in a laser-produced plasma," *Nat. Commun.* 4 (2013).
- [17] A. Picciotto, D. Margarone, A. Velyhan, P. Bellutti, J. Krasa, A. Szydlowsky, G. Bertuccio, Y. Shi, A. Mangione, J. Prokupek, A. Malinowska, E. Krousky, J. Ullschmied, L. Laska, M. Kucharik, G. Korn. "Boron-proton nuclear-fusion enhancement induced in boron-doped silicon targets by low-contrast pulsed laser," *Physical Review X* 4, 031030 (2014).
- [18] D. Margarone, A. Picciotto, A. Velyhan, J. Krasa, M. Kucharik, A. Mangione, A. Szydlowsky, A. Malinowska, G. Bertuccio, Y. Shi, M. Crivellari, J. Ullschmied, P. Bellutti, G. Korn. "Advanced scheme for high-yield laser driven nuclear reactions," *Plasma Phys. Control. Fusion* 57, (7pp) (2015).
- [19] V. S. Belyaev, V. P. Krainov, A. P. Matafonov, B. V. Zagreev. "The new possibility of the fusion p + 11B chain reaction being induced by intense laser pulses," *Laser Phys. Lett.* 12, 096001 (5pp) (2015).
- [20] S. Eliezer, H. Hora, G. Korn, N. Nissim, J. M. Martinez Val, "Avalanche proton-boron fusion based on elastic nuclear collisions," *Physics Of Plasmas* 23, 050704 (2016).
- [21] C. Ohlandt, T. Cammash, K. G. Powell. "A design study of p-11B gas dynamic mirror fusion propulsion system," in CP654 Space Technology and Applications International Forum, STAIF (2003), edited by M. S. El-Genk (American Institute of Physics, College Park, MD, p 490 (2003).
- [22] H. Hora, G. Korn, L. Giuffrida, D. Margarone, A. Picciotto, J. Krasa, K. Jungwirth, J. Ullschmied, P. Lalouis, S. Eliezer, G. H. Miley, S. Moustazis, G. Mourou. "Fusion energy using avalanche increased boron reactions for block-ignition by ultrahigh power picosecond laser pulses," *Laser and Particle Beams* 33, (2015) 607–619.
- [23] L. Giuffrida, D. Margarone, G. A. P. Cirrone, A. Picciotto, G. Cuttone, G. Korn. Prompt gamma ray diagnostics and enhanced hadron-therapy using neutronfree nuclear reactions Cite, *AIP Advances*, (2016) 105-204.
- [24] G. A. P. Cirrone 1, L. Manti, D. Margarone4, G. Petringa, L. Giuffrida4, A. Minopoli, A. Picciotto6, G. Russo, F. Cammarata, P. Pisciotta. F. M. Perozziello, F. Romano, V. Marchese 1, G. Milluzzo, V. Scuderi, G. Cuttone1 & G. Korn4 First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness, (2018).
- [25] S. Eliezer, H. Hora, G. Korn, N. Nissim, J. M. Martinez Val. "Avalanche proton-boron fusion based on elastic nuclear collisions," *Physics of Plasmas*, vol. 23, no. 5, p. 050704, (2016).
- [26] J. Keay, D. Ingram. "Absolute cross section for forward recoiling hydrogen with 1.0–12.5 mev 4he," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 211, no. 3, pp. (2003) 305–311.
- [27] E. Hall, A. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, (2006).

- [28] C. Yang, K. Bromma, C. Ciano-Oliveira, G. Zafarana, M. Prooijen. Gold Nanoparticle Mediated Combined Cancer Therapy Cancer Nanotechnology, (2018).
- [29] J. Hainfeld, F. Dilmanian, D. Slatkin, H. Smilowitz. Radiotherapy Enhancement with Gold Nanoparticles. *J Pharm Pharmacol.* 60 (2008) 977-985.
- [30] S. Shrestha, L. Cooper, O. Andreev, Y. Reshetnyak, M. Antosh. Gold Nanoparticles for Radiation Enhancement in Vivo. *J Radiat Oncol*, 3 (2016).
- [31] J. Hainfeld, F. Dilmanian, Z. Zhong, D. Slatkin, J. Kalef-Ezra. Gold Nanoparticles Enhance the Radiation Therapy of a Murine Squamous Cell Carcinoma. *Phys Med Biol.* 55 (2010) 3045- 3059.
- [32] W. Rahman, R. Rashid, M. Muhammad, N. Dollah, K. Razak. Dose Enhancement Effects by Different Size of Gold Nanoparticles under Irradiation of Megavoltage Photon Beam. *Med Docs Publishers Journal of Nanomedicine 7 Jurnal Sains Nuklear Malaysia*, 30 (2018) 23-29.
- [33] X. Zhang, Y. Jiang, H. Jia. Shape-Dependent Radiosensitization Effect of Gold Nanostructures in Cancer Radiotherapy, Comparison of Gold Nanoparticles, Nanospikes, and Nanorods. *ACS Appl Mater Interfaces*, 9 (2017) 13037-13048.
- [34] K. Haume, S. Rosa, S. Grellet, M. Śmiałek, Butterworth KT. Gold Nanoparticles for Cancer Radiotherapy, A Review. *Cancer nanotechnology*, (2016).
- [35] R. Rashid, K. Razak, M. Geso, R. Abdullah, Dollah NW Rahman. Radiobiological Characterization of the Radiosensitization Effects by Gold Nanoparticles for Megavoltage Clinical Radiotherapy Beams, *BioNanoScience*, (2018).
- [36] S. Her, D. Jaffray, C. Allen. Gold Nanoparticles for Applications in Cancer Radiotherapy, Mechanisms and Recent Advancements. *Advanced drug delivery reviews*, 109 (2017) 84-101.
- [37] G. A. P. Cirrone, L. Manti, D. Margarone, G. Petringa, L. Giufrida, A. Minopoli², A. Picciotto⁶, G. Russo, F. Cammarata, P. Pisciotto, F. M. Perozziello, F. Romano, V. Marchese, G. Milluzzo, V. Scuderi, G. Cuttone , G. Korn. First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness 26 (2017).
- [38] S. Agostinelli. "Geant4-a simulation toolkit", *Nucl-Instrum.Meth. A* 506 (2003) 250-303.
- [39] Y.Do-Kun, J. Joo-Young, S.Tae, S. Application of proton boron fusion reaction to radiation therapy: A Monte Carlo simulation study, *Appl. Phys. Lett.* 105, 223507 (2014).
- [40] L. Giufrida, D. Margarone, D. Cirrone, G.A.P. A. Picciotto. Prompt gamma ray diagnostics and enhanced hadron-therapy using neutron-free nuclear reactions, arXiv: 1608.06778 *AIP Advances*, 6 (2016) 105-204.
- [41] H. Paganetti. Relative biological efectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer, *Phys. Med. Biol.* 59, (2014) 419–472.
- [42] H.Th. Wolterbeek, J.L. Kloosterman, D. Lathouwers, A.G. Denkova. The Feasibility of Proton Boron Capture Therapy (2019).
- [43] C. Ohlandt, T. Cammash, and K. G. Powell. "A design study of p-¹¹B gas dynamic mirror fusion propulsion system," in CP654 Space Technology and Applications International Forum, STAIF (2003), edited by M. S. El-Genk American Institute of Physics, College Park, MD, 490 (2003).