مجلهٔ پژوهش فیزیک ایران، جلد ۱۷، شمارهٔ ۱، بهار ۱۳۹۶

طراحی و بهینه‌سازی طیف نوترونی برای درمان تومورهای عمیق مغزی به روش BNCT با کاهش آسیب رسیده به پوست

سید فرهاد مسعودی و زهرا احمدی گنجه

گروه هسته‌ای کاربردی، دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیر الدین طوسی، تهران

پست الکترونیکی: zahmadiganjeh@mail.kntu.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۲/۸ ؛ دریافت نسخهٔ نهایی: ۱۳۹۵/۵/۲۳)

چکیده

در بسیاری از پژوهش‌هایی که تاکنون برای بررسی امکان درمان تومورهای عمقی مغز به وسیله گیراندازی نوترون (BNCT) انجام گرفته، پوست به عنوان بافت سالم در نظر گرفته شده است. از آنجا که ضریب مؤثر بیولوژیکی ترکیبی پوست تقریباً دو برابر بافت سالم است، قطعاً میزان دوز در پوست در عمل بیشتر از حد مجاز خواهد بود. به واسطهٔ این که پوست اولین بافتی است که تحت اشعه قرار می‌گیرد، بازنگری در طراحی شکل‌دهنده طیف برای کمترین اثر ممکن بر پوست لازم است. در این مقاله درمان تومورهای عمیق مغزی با استفاده از روش BNCT و واکنش Li^{7} (p,n) Be^{7} جهت تولید نوترون مورد بررسی قرار گرفته و مجموعه شکل‌دهندهٔ طیف به نحوی طراحی شده است که علاوه بر داشتن شار نوترون فوق‌گرمایی مناسب، شار نوترون‌های سریع و گرمایی جهت کاهش آسیب رسیده به پوست تا جای ممکن کاهش داده شود. در انتها نیز با محاسبات دوزیمتری بر روی تومور عمقی مغز در فانتوم SNYDER، مناسب بودن طیف طراحی شده برای استفاده در روش درمانی BNCT نشان داده شده است.

واژه‌های کلیدی: BNCT، واکنش Li^{7} (p,n) Be^{7}، تومورهای مغزی، محاسبات دزیمتری، پوست

۱. مقدمه

از جمله روش‌های مورد توجه در درمان تومورهای عمیق مغزی، روش درمانی به وسیله گیراندازی نوترون حرارتی بورون[1] است که برای اولین بار در سال ۱۹۳۶ توسط لاچر مطرح شده و مورد بررسی و توسعه قرار گرفت. در این روش ابتدا مادهٔ حامل بور به بدن بیمار تزریق می‌شود و پس از گذشت مدت زمانی که توسط پزشک تعیین می‌شود، سر مریض در معرض تابش باریکهٔ نوترون قرار می‌گیرد. نوترون‌های حرارتی جذب B^{10} می‌شوند و برای مدت زمان کوتاهی در حدود 10^{-12} ثانیه، به صورت اتم‌های برانگیخته B^{11} در آمده و سپس این اتم برانگیخته شکافته می‌شود که در حدود ۹۴ درصد

۱. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

جدول ۱. ضرایب‌های درون- هوا و محدوده انرژی‌های باریکه نوترون [۸].

ضرایب‌های درون- هوا	$\dot{D}_f/\varphi_{epi}(Gycm^2)$	$\varphi_{epi}/\varphi_{thermal}$	$\varphi_{epithermal}(n/cm^2s)$	$\dot{D}_\gamma/\varphi_{epi}(Gycm^2)$
محدودهٔ مجاز	$< 2\times10^{-13}$	> 20	$> 5\times10^{8}$	$< 2\times10^{-13}$
	نوترون سریع		نوترون فوق حرارتی	نوترون حرارتی
بازهٔ انرژی	$E > 10keV$		$1eV < E < 10keV$	$1eV > E$

موارد نیز پرتویی گاما تولید می‌شود. ذرهٔ آلفا و هستهٔ لیتیوم تولیدی در واکنش مطرح شده در مسیر حرکت خود انرژی زیادی را منتقل می‌نمایند و این انرژی را در ناحیه‌ای قابل مقایسه با ابعاد سلول (<۱۰μm) تخلیه می‌کنند [۱]. این فرآیند باعث نابودی سلول‌های سرطانی در محدودهٔ واکنش، بدون آسیب‌رسانی به بافت سالم می‌شود. در روش فوق از نوترون‌های فوق‌گرمایی که در محدوده انرژی ۱ eV-۱۰keV هستند استفاده می‌کنند، تا این که نوترون‌های فرودی پس از عبور از مغز، قبل از رسیدن به تومور در نتیجهٔ برخورد با بافت سر به نوترون‌های گرمایی که در محدودهٔ انرژی کمتر از ۱ eV قرار دارند تبدیل شوند. از چشمه‌های نوترونی متفاوتی برای استفاده در این روش می‌توان استفاده کرد که مهمترین آنها رآکتورها هستند [۲]. اگر چه رآکتورهای هسته‌ای دارای توان تولید شار بالایی از نوترون‌ها هستند، ولی استفاده از آنها دارای معایبی از جملهٔ پایین بودن پذیرش افکار عمومی برای استفاده از آنها در درمان بیماری‌ها و مشکل بودن نصب رآکتور در بیمارستان‌ها است. بنابراین تحقیقات زیادی در راستای استفاده از شتاب‌دهنده‌ها و یا چشمه‌های مبتنی بر واکنش‌های D-D و D-T برای استفاده در روش BNCT انجام گرفته است [۳- ۵]. از معمول‌ترین واکنش‌های مبتنی بر شتاب‌دهنده‌ها جهت تولید نوترون، واکنش Li^7 (p,n) Be^7 است. نوترون تولیدی از این واکنش بازدهٔ بالا و طیف نسبتاً کم‌انرژی دارد [۶ و ۷]. از آنجا که این چشمه دارای میانگین انرژی کمتری نسبت به دیگر چشمه‌های تولید نوترون است، از آن می‌توان در درمان تومورهای عمقی مغز با در نظر گرفتن کمترین اثر ممکن بر بافت پوست استفاده کرد. تفاوت حائز اهمیت بین پوست و بافت سالم در اینجاست که پوست دارای ضریب مؤثر بیولوژیکی بیشتری نسبت به بافت سالم است (تقریباً دو برابر [۸]) و از این رو در تعیین زمان درمان و بیشینهٔ دوز رسیده به بافت‌های سالم، باید از دوز در پوست استفاده شود. در این مقاله بر خلاف بسیاری از پژوهش‌های انجام شده در زمینهٔ BNCT که در آنها پوست و بافت سالم یکی در نظر گرفته شده‌اند، ضریب بیولوژیکی پوست متفاوت در نظر گرفته شده و سپس طیفی طراحی و بهینه شده است که با استفاده از آن بتوان ضمن رساندن دوز حداکثری به بافت تومور، دوز در پوست نیز از حد مجاز بیشتر نشود. لزوم چنین طراحی برای عدم تخریب پوست در پژوهشی در سال ۲۰۱۵ گزارش شده است [۹]. چشمهٔ مورد استفاده در این شبیه‌سازی، چشمهٔ پروتونی با انرژی فرودی ۲٫۵ MeV و جریان ۲۰ mA است. در ادامه با در نظر گرفتن این نکته که وجود نوترون‌های سریع با انرژی بیشتر از ۱۰ keV در پرتویی ورودی به مغز، باعث برهم‌کنش‌های نامطلوبی می‌شود که آثار مخرب آن درپوست و قسمت‌های سطحی به مقدار بیشینهٔ خود می‌رسد، در این مقاله سعی شده است با انتخاب مواد و طراحی مناسب، علاوه بر برقراری معیارهایی که توسط آژانس بین المللی انرژی اتمی تعیین شده است شار نوترون‌های سریع و گرمایی در جهت کاهش آسیب رسیده به پوست تا حد ممکن کاهش داده شود. معیارهای تعیین شده توسط آژانس بین المللی انرژی اتمی [۸] که به ضرایب‌های درون- هوا[۱] معروف هستند در جدول ۱ نشان داده شده‌اند که در آن $\varphi_{epithermal}$، $\varphi_{thermal}$ و φ_{fast} به ترتیب شار نوترون‌های فوق‌گرمایی، گرمایی، D_γ نرخ دوز گاما و D_f نرخ دوز نوترون‌های سریع هستند. در انتهای مقاله نیز برای بررسی

۱. In-air

چگـونگی توزیـع دوز در عمـق مغـز، بـا اسـتفاده از مـدل SNYDER، محاسبات دوزیمتـری انجـام گرفتـه و بـا محاسـبهٔ ضرایب‌های موسوم به درون- فانتوم[1] کارآمـدی درمـانی طیـف طراحی شده نشان داده شده است.

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲. طراحی و بهینه‌سازی مجموعهٔ شکل‌دهندهٔ طیف

واکنش Li^{7} (p,n) Be^{7} از جمله واکنش‌های بـا بـازدهٔ بـالا جهـت تولیـد نـوترون بـرای اسـتفاده در روش درمـانی BNCT اسـت. ضخامت لیتیوم و شعاع آن بستگی به انـرژی چشـمهٔ پروتـون و روش خنک‌سازی لیتیوم دارد. استفاده از لیتیوم به عنـوان چشـمهٔ تولید نوترون معایبی دارد که ازجملهٔ آنهـا مـی‌تـوان نقطـه ذوب پایین (۱۸۰°C) و هدایت حرارتـی کـم (۸۴٫۷ w/m°k) آن را نـام برد. با توجه به کار آمدی لیتیوم جهـت تولیـد نـوترون، محققـان بسیاری برای کاهش شار حرارتی وارد شده به آن تلاش کرده‌اند که از جمله این روش‌ها می‌توان به استفاده از هـدف چرخـان و استفاده از لیتیوم مایع اشاره کرد. اگر چه اسـتفاده از لیتیـوم مـایع دارای معایبی همچون پیچیدگی‌هـای بیشـتر در طراحـی، امکـان افزایش تبخیر لیتیوم و همچنـین افـزایش تولیـد پرتـوی گامـا و گسترش آن در کلیهٔ تأسیسات و از ایـن رو ریسـک بـالا از نظـر ایمنی و سلامت در محیط بیمارسـتان دارد [۱۰]، بـا ایـن وجـود اخیراً تحقیقات جدیدی در زمینهٔ بهبود بخشیدن شـرایط اسـتفاده از لیتیوم مایع در حال انجام است [۱۱ و ۱۲]. برای هدف لیتیومی جامـد، اسـتفاده از یـک دسـتگاه خنـک‌کننـده از معمـول‌تـرین روش‌های پیشنهاد شده جهت کاهش شار حرارتی وارد شـده بـه هدف لیتیوم است. این روش شامل انتخاب یک زیرلایهٔ مناسـب برای هدف لیتیوم به همراه لوله‌های خنک‌کننده است که از داخل زیرلایه عبور کرده‌انـد [۱۳- ۱۵]. پـس از طراحـی هـدف تولیـد نوترون به همراه دستگاه خنک‌کننده، با توجه به ایـن کـه عمومـاً طیف خروجی از چشمهٔ نوترونی به صورت مستقیم قابل استفاده در BNC نیست، لازم است توسـط یـک مجموعـهٔ شـکل‌دهنـدهٔ طیف (BSA[2]) شکل‌دهی شود. در واقع هدف از طراحـی BSA، دسـتیابی بـه شـار نـوترون لازم بـا کمتـرین آلـودگی ناشـی از نوترون‌های سریع، گرمایی و همچنین آلودگی گاما اسـت. BSA باز طراحی شده در این مقاله که جهت تولید شار مناسب نوترون برای درمان به وسیله BNCT انجام شده، شامل موارد زیر اسـت: بازتابنده جهت باز گرداندن نوترون‌هـا بـه دسـتگاه و کنـدکننـده جهـت کـاهش انـرژی نـوترون‌هـای سـریع اسـت. از جملـه خصوصیات یک کندکنندهٔ آرمانی داشتن سطح مقطـع پراکنـدگی بالا در ناحیهٔ نوترون‌های با انرژی بالا و سطح مقطـع پراکنـدگی پایین در ناحیهٔ نوترون‌های با محدودهٔ انرژی فوق‌گرمـایی اسـت. موازی‌ساز جهت متمرکز کردن باریکهٔ نوترون به سـمت بیمـار و حذف نوترون (سریع و گرمایی) و گاما جهت حذف نوترون‌های با انرژی نامناسب و پرتوهای مضر گامـا اسـت [۱۶]. در تمـامی مراحل بهینه‌سازی، ابعاد و مواد به کار رفتـه بـه قسـمی اسـتفاده شده‌اند که پرتوی نوترونی معیارهای درون- هوا را برآورده کند.

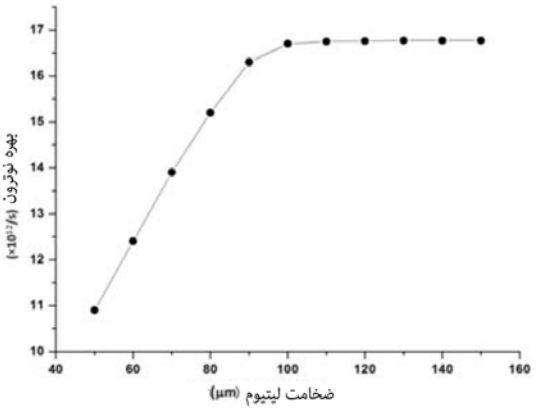
۲.۲. محاسبات دوزیمتری

طیف نوترونی که در BNCT مـورد اسـتفاده قـرار مـی‌گیـرد بـه تابش‌های مختلفی منجر می‌شود که هر کدام از این تـابش‌هـا بـا عناصر موجود در بافت بدن برهم‌کنش‌های خاص خود را دارند. در این مقاله با طراحی یک مدل فیزیکی از مغز انسان، به بررسی برهم‌کنش طیـف تولیـدی بـا بافـت سـر پرداختـه‌ایـم. یکـی از استانداردترین مدل‌های طراحی شده که در محاسـبات دزیمتـری استفاده می‌شود فانتوم سر SNYDER می‌باشد که شامل سه لایـهٔ پوست، جمجمه و مغز است که تومور در مرکـز آن قـرار گرفتـه است [۱۷]. در این مـدل تومـور بـه صـورت کـره‌ای بـه شـعاع ۲٫۵۴ cm در نظر گرفته شده و همچنین شبکه‌هـای انـدازه‌گیـری دوز به صورت مکعب‌هایی به ابعاد ۱٫۶cm×۱٫۶cm×۰٫۴cm در محور مرکزی فانتوم تعریف شده‌اند. با به کار بردن ایـن فـانتوم، محاسبات دزیمتری با استفاده از تالی F۴ در کد MCNPX انجـام گرفته است. دوز نوترون تابشی به بیمار شامل موارد زیـر اسـت:

۱. In-phantom

۲. Beam Shaping Assembly

دوز ناشی از نوترون‌های گرمایی ($\dot{D}_N$) که ناشی از گیراندازی نوترون‌های گرمایی به وسیلهٔ نیتروژن از طریق واکنش $N^{14}(n,p)C^{14}$ است. دوز نوترون‌های سریع ($\dot{D}_F$) ناشی از واکنش پس‌زنی پروتون در برخورد با نوترون‌های با انرژی بالاتر از ۱۰ keV با انجام واکنش $H^1(n,n')H^1$ است. پروتون‌های تولید شده در این واکنش هسته‌ای انرژی خود را به طور موضعی تخلیه می‌کنند. دوز نوترون‌های سریع در پوست به بیشینهٔ مقدار خود می‌رسد و پس از آن به صورت نمایی افت می‌کند که در نتیجهٔ آن به پوست آسیب وارد خواهد شد. دوز گاما ($\dot{D}_\gamma$) ترکیبی از گامای خروجی از انتهای BSA و گامای حاصل از گیراندازی نوترون می‌باشد و دوز بور ($\dot{D}_B$) که ناشی از گیراندازی نوترون‌های گرمایی به وسیلهٔ هستهٔ بور می‌باشد. برای به دست آوردن دوز کل باید اثر زیست‌شناختی تابش‌های مختلف با اعمال ضریب مؤثر بیولوژیکی نسبی (RBE[1]) بر روی دوز جذبی در نظر گرفته شود. ضریب RBE برای نوترون‌های گرمایی و سریع ۳٫۲ و برای گاما ۱ است. به دلیل ناهمگن بودن توزیع بور درون مغز، باید اثر هر دو مؤلفهٔ RBE و توزیع دوز در محاسبات در نظر گرفته شود. بدین منظور از ضریبی تحت عنوان ضریب مؤثر بیولوژیکی ترکیبی (CBE[2]) استفاده می‌شود. این ضریب در مغز ۱٫۳، در پوست ۲٫۵ و در تومور ۳٫۸ می‌باشد [۸]. اگر این ضریب برای پوست و بافت سالم یکسان در نظر گرفته شود، دوز در بافت سالم به طور یکنواخت افزایش پیدا کرده و پس از رسیدن به یک مقدار بیشینه، کم خواهد شد. این نتیجه در بسیاری از پژوهش‌ها در زمینهٔ BNCT که در آنها پوست معادل بافت سالم در نظر گرفته شده، گزارش شده است (به عنوان مثال مراجعه کنید به [۱۸– ۲۰]). با این وجود، در عمل دوز در پوست دارای مقداری بیشتر از دوز دریافتی در بافت سالم نزدیک به پوست است و بسته به شکل طیف طراحی شده ممکن است از دوز مجاز در بافت سالم نیز بیشتر شود. اخیراً در این زمینه و راه‌کار حل این مشکل پژوهشی در سال ۲۰۱۵ صورت گرفته است که در آن بر بازنگری در طراحی مجموعه شکل‌دهنده



شکل ۱. تغییرات بهرهٔ نوترون بر حسب ضخامت‌های مختلف هدف لیتیوم بمباران شده با پروتون‌های ۲٫۵ MeV با جریان ۲۰ mA.

طیف جهت کاهش نوترون‌های سریع تاکید شده است [۹]. برای به دست آوردن دوز بیولوژیکی کل رسیده به بدن، دوز ناشی از هر یک از این چهار مؤلفهٔ ذکر شده در ضریب وزنی خود ضرب و طبق رابطهٔ (۱) با هم جمع می‌شوند.

$$D_{Total} = CBE_B.D_B + RBE_{Th}.D_{Th} + RBE_F.D_F + RBE_\gamma.D_\gamma \quad (۱)$$

علاوه بر ضرایب‌های درون- هوا که برای ارزیابی باریکهٔ خروجی از دهانهٔ BSA اندازه‌گیری می‌شوند، ضرایب‌های درون- فانتوم نیز برای بررسی عملکرد پرتوی درون بدن بیمار به کار می‌روند. این ضرایب‌ها عبارتند از: عمق مفید (AD[3]) که به صورت عمقی در فانتوم تعریف می‌شود که در آن دوز کل رسیده به تومور با دوز کل دریافتی توسط بافت سالم برابر می‌شود. آهنگ دوز عمق مفید (ADDR[4]) بیان کنندهٔ آهنگ بیشینهٔ نسبت دوز رسیده به بافت سالم است. زمان درمان (TT) که از تقسیم حداکثر دوز مجاز دریافتی در بافت سالم (۱۲٫۵ Gy) [۲] بر مقدار ADDR به دست می‌آید [۸]. نسبت مفید (AR[5]) بیانگر نسبت مجموع مقدار دوز رسیده به تومور به مجموع مقدار دوز رسیده به بافت سالم است که تا عمق AD محاسبه می‌شود [۲۱ و ۲۲].

۱. Relative Biological Effectiveness
۲. Compound Bioligical Effectiveness
۳. Advantage Depth
۴. Advantage Deph Dose Rate
۵. Advantage Raito

جدول ۲. بهرهٔ نوترون تولیدی از ترکیبات مختلف لیتیوم.

مادهٔ هدف		Li	Li_2O	Li_3N	LiF	LiH
بهرهٔ تولید نوترون	$(\times 10^{12}/s)$	۱۶٫۹۲	۸٫۰	۱۰٫۱۰	۴٫۸۰	۱۱٫۹۴

۳. یافته‌ها

۱.۳. بهینه‌سازی هدف لیتیوم

برای یافتن ضخامت بهینه لیتیوم برای چشمه پروتونی MeV ۲٫۵، با استفاده از کد MCNP بمباران هدف لیتیومی با ضخامت‌های مختلف شبیه‌سازی شده و میزان تولید نوترون مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۱ میزان تولید نوترون بر حسب تغییر ضخامت یک دیسک از جنس لیتیوم با شعاع cm ۱۰ را برای جریان mA ۲۰ پرتوی پروتونی نشان می‌دهد. با توجه به نتیجهٔ به دست آمده، افزایش ضخامت لیتیوم بیش از μm ۱۰۰ تأثیری بر روی میزان تولید نوترون ندارد.

در جدول ۲ نیز میزان تولید نوترون برای چند ترکیب مختلف از لیتیوم ذکر شده است (هندسهٔ ترکیبات، مشابه لیتیوم با ضخامت μm ۱۰۰ در نظر گرفته شده است). اگرچه برای سایر ترکیبات لیتیوم مانند لیتیوم‌هیدرید (LiH)، لیتیوم‌اکسید (Li_2O)، لیتیوم‌فلوئورید (LiF) و لیتیوم‌نیترید (Li_3N) نقطه ذوب در مقایسه با هدف لیتیوم بالاتر است، با این وجود نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که میزان تولید نوترون در صورت استفاده از لیتیوم بیشتر خواهد بود. لازم به ذکر است که لیتیوم دارای هدایت حرارتی بالاتری نسبت به ترکیبات ذکر شده است. از این رو μm ۱۰۰ لیتیوم به عنوان هدف بمباران شده توسط پروتون در نظر گرفته شد. مادهٔ هدف و ضخامت آن برای چشمهٔ MeV ۲٫۵ مشابه مادهٔ استفاده شده در مرجع [۲۳] است.

۲.۳. طراحی دستگاه خنک‌کننده

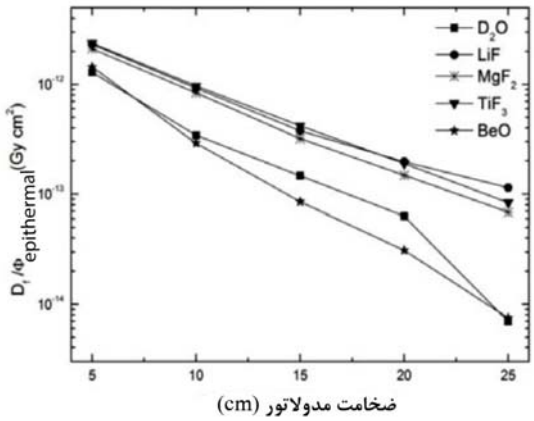
به دلیل نقطهٔ ذوب پایین و هدایت حرارتی کم لیتیوم، پس از بهینه‌سازی ضخامت لیتیوم از لحاظ تولید نوترون، طراحی دستگاه خنک‌کننده الزامی است. از آنجا که انرژی چشمه پروتونی و مشخصات هدف لیتیومی مانند مرجع [۲۳] است، از دستگاه خنک‌کننده همین مرجع نیز در این مقاله استفاده خواهد شد. از آنجا که ضخامت لیتیوم در حد دهم میلی‌متر است، برای لیتیوم باید زیرلایه‌ای مناسب استفاده شود. این زیر لایه (آلومینیوم) و مایع خنک‌کننده داخل آن (آب) به قسمی انتخاب شده‌اند که ضمن کاهش دمای هدف لیتیوم، شار نوترون‌های فوق حرارتی در انتهای خنک‌کننده نیز بیشینه باشد. با استفاده از این دستگاه خنک‌کننده و جریان آب با سرعت m/s ۲۰، دمای لیتیوم در طی برخورد پروتون به لایهٔ لیتیوم به $۱۵۴٫۷^{\circ}C$ خواهد رسید که کمتر از دمای ذوب لیتیوم است. اطلاعات مربوط به نحوهٔ بهینه‌سازی دستگاه خنک‌کننده و چگونگی محاسبات دما در مرجع [۲۳] توضیح داده شده است.

۳.۳. طراحی مجموعهٔ شکل‌دهنده

هدف اصلی در این مقاله، کاهش شار نوترون سریع و حرارتی در طیف نهایی جهت استفاده در BNCT است. از آنجا که پوست نسبت به بافت سالم متفاوت در نظر گرفته شده است، طیف نهایی نوترونی در نهایت باید به گونه‌ای باشد که دوز رسیده به پوست، به عنوان اولین بافت تحت تأثیر باریکهٔ نوترونی، به حداقل میزان ممکن برسد. در مرجع [۲۳] و بسیاری از مراجع دیگر مانند [۱۸–۲۰]، تفاوتی بین پوست و بافت سالم در نظر گرفته نشده است. این امر باعث می‌شود که در واقعیت، با توجه به تفاوت بین این دو بافت، میزان دوز در پوست بیش از مقداری باشد که در مقالات مختلف گزارش شده است. به عنوان مثال در مرجع [۲۳]، میزان دوز نوترون حرارتی، گاما، سریع، دوز بور و دوز کل در پوست به ترتیب برابر با ۰٫۰۶۳، ۰٫۰۹۹، ۰٫۵۴۱، ۰٫۲۴۳و ۰٫۹۴۶ در واحد Gy/min محاسبه شده است. همچنین مقادیر دوز در بیشینهٔ دوز رسیده به بافت سالم که در عمق cm ۱٫۸ رخ داده برابر است با ۰٫۱۷۲، ۰٫۲۰۳، ۰٫۲۰۳، ۰٫۵۶۰ و ۱٫۱۲۶. حال اگر تفاوت بین پوست و بافت سالم لحاظ شود، میزان دوز بور رسیده به پوست

جدول ۳. مشخصات چشمهٔ نوترونی تولیدی در انتهایBSA و مقایسهٔ نتایج به دست آمده با چند مورد از کارهای انجام شده.

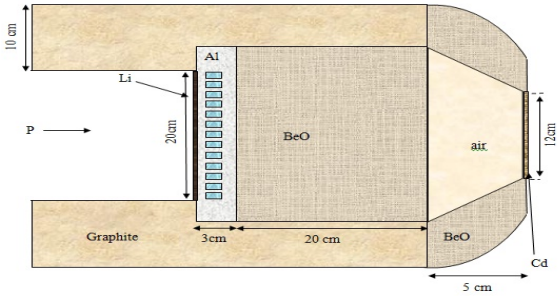
	φ_{epi} ($\times 10^{9}$ n/cm^{2} s)	$\varphi_{epi}/\varphi_{thermal}$	$\dot{D}_f/\varphi_{epi}$ ($\times 10^{-13}$ Gycm^{2})	$\dot{D}_\gamma/\varphi_{epi}$ ($\times 10^{-13}$ Gycm^{2})	φ_{fast}/φ کل/.
BSA طراحی شده در این کار	۱٫۰۸	۷۰	۰٫۱۷	۴	۷
BSA طراحی شده در [۲۳]	۲٫۴۹	۲۰٫۵	۰٫۳۹	۲٫۲۳	۱۱٫۶
انرژی پروتون ۲٫۳ MeV و جریان ۳۰mA [۲۴]	۰٫۹۵	۱۲۵	۴٫۳۷	۴٫۹	-
انرژی پروتون ۲٫۵ MeV [۱۸]	۱٫۰۱	۲۰٫۸	۱٫۸۵	۰٫۰۹	۲۰٫۲
چشمهٔ فوتونوترون [۱۹]	۰٫۲۹	۱۶٫۶	۶٫۳	۷٫۳	-
چشمهٔ D-D [۲۵]	۰٫۱۲۳	–	۱۸٫۲	۲٫۹۸	–
چشمهٔ D-T [۲۶]	۱٫۴	۲۰٫۲۱	۰٫۶۷	۵٫۷۹	–



شکل ۲. نسبت دوز نوترون‌های سریع به شار فوق‌گرمایی برای ۵ کندکنندهٔ امتحان شده.

تا میزان ۰٫۷۰۲ Gy/min افزایش یافته و دوز کل رسیده به پوست به مقدار ۱٫۴۰۵ Gy/min خواهد رسید که تقریباً ۲۵ درصد بیشتر از دوز بیشینه در بافت سالم است. به عبارتی در این حالت زمان درمان توسط دوز رسیده به پوست تعیین می‌شود (۸٫۹ دقیقه) و در این مدت بیشینهٔ دوز رسیده به تومور به ۱۷٫۸ Gy خواهد رسید که ۲۵ درصد کمتر از مقدار گزارش شده در مرجع [۲۳] است. محاسبات فوق لزوم بازطراحی برای کاهش دوز رسیده به پوست را به خوبی نشان می‌دهد.

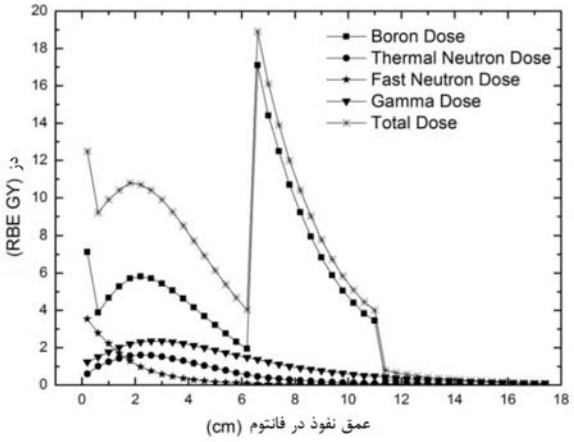
در بازطراحی صورت گرفته، کندکننده به قسمی انتخاب شده است که شار نوترون‌های سریع در طیف نوترونی کاهش



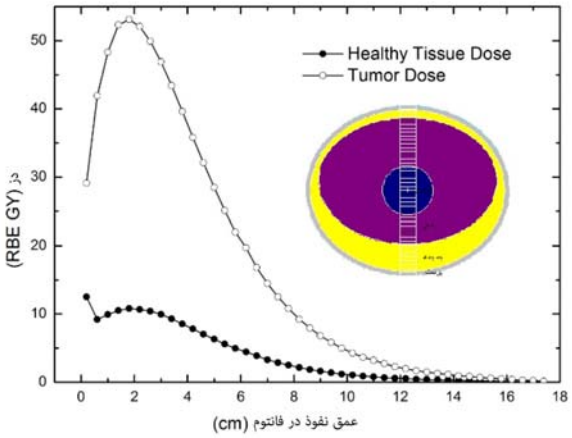
شکل ۳. (رنگی در نسخهٔ الکترونیکی) طرح‌واره‌ای از مجموعهٔ شکل‌دهندهٔ طیف طراحی شده.

یابد. بدین منظور در مرحله اول مواد مختلفی به عنوان کندکننده مورد بررسی قرار گرفته و نتایج در شکل ۲ نشان داده شدند. مطابق نتایج به دست آمده و با توجه به معیارهای درون- هوا، ۲۰ سانتی‌متر BeO به عنوان کندکننده انتخاب گردید. همچنین محاسبات متعدد نشان داد که در صورت قرار گیری فیلتر نوترون حرارتی بعد از کندکننده، نتایج مناسبی در باریکهٔ نوترونی نهایی حاصل نخواهد شد. از اینرو در این مقاله ۱ mm کادمیوم به عنوان فیلتر نوترون حرارتی در انتهای مجموعهٔ شکل‌دهنده طیف مورد استفاده قرار گرفت. طرح‌واره‌ای از مجموعهٔ شکل‌دهندهٔ طیف طراحی شده در شکل ۳ نشان داده شده است.

مقایسهٔ مشخصات طیف نوترونی تولیدی در انتهای BSA در جدول ۳ ارائه شده و نتایج با با چند مورد از چشمه‌های



شکل ۴. مؤلفه‌های مختلف دوز رسیده به فانتوم بر حسب عمق نفوذ در فانتوم.



شکل ۵. (رنگی در نسخهٔ الکترونیکی) دوز رسیده به تومور و بافت سالم بر حسب عمق نفوذ در فانتوم.

جدول۴. ضرایب‌های درون- فانتوم برای طیف نوترون طراحی شده در این مقاله.

ضرایب درون- فانتوم	ADDR (Gy/min)	TT (min)	AR	AD (cm)
	۰٫۵۱	۲۴٫۸	۴٫۴۸	۷٫۴

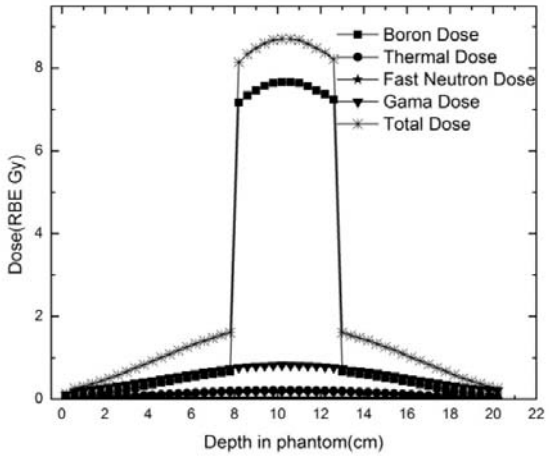
نوترونی که اخیراً نتایج آن گزارش شده، مقایسه شده است.

نتایج ارائه شده نشان‌دهندهٔ کاهش قابل توجه شار نوترون‌های حرارتی و سریع است. نسبت شار نوترون‌های فوق‌گرمایی به شار کل به ۹۲ درصد افزایش داده شده است. از آنجا که نسبت شار نوترون‌های فوق حرارتی به سریع و حرارتی اهمیت دارد، بازطراحی انجام شده منجر به آن شده است که به عنوان مثال در مقایسه با کار قبلی مؤلفین (مرجع [۲۳]) این نسبت‌ها به ترتیب از ۲۰٫۵ و ۷٫۳ به مقدار ۷۰ و ۱۳٫۱ افزایش پیدا کند، ضمن این که شار نوترون‌های فوق حرارتی در حد محدودهٔ مجاز مشخص شده در جدول ۱ باقی بماند.

۴.۳. محاسبات دوز

به منظور بررسی برهم‌کنش طیف به دست آمده از انتهای BSA با بافت سر، پس از شبیه‌سازی فانتوم سر توسط کد MCNP، مؤلفه‌های دوز و مؤلفه‌های درمانی درون فانتوم محاسبه شد. نمودارهای مربوط به مؤلفه‌های مختلف دوز رسیده به فانتوم و همچنین نمودار مربوط به دوز رسیده به بافت سالم و تومور در شکل‌های ۴ و ۵ نشان داده شده است. غلظت بور در تومور و بافت سالم مقادیر بهینه ۶۵ ppm و ۱۸ ppm در نظر گرفته شده است [۲].

میزان دوز نوترون حرارتی، گاما، سریع، دوز بور و دوز کل در پوست به ترتیب برابر با ۰٫۰۲۰ Gy/min، ۰٫۰۴۸، ۰٫۱۴۹، ۰٫۲۸۶و ۰٫۵۰۳ است. بدین ترتیب زمان درمان، مقدار قابل قبول ۲۴٫۸ دقیقه بوده و در این مدت، ۱۲٫۵ Gy به پوست رسیده در حالی که میزان بیشینهٔ دوز رسیده به بافت سالم ۱۰٫۹ Gy است. شکل ۳ تغییرات مؤلفه‌های مختلف دوز در طول درمان را نمایش می‌دهد. بدین ترتیب تفاوت بین دوز پوست و بیشینهٔ دوز بافت سالم، از ۲۵ درصد مربوط به مرجع [۲۳]، تا ۱۳ درصد کاهش می‌یابد و لذا بیشینهٔ دوز رسیده به تومور در طول زمان درمان به ۱۹ Gy افزایش خواهد یافت. با استفاده از نتایج شکل ۵ نیز ضرایب‌های درون- فانتوم مربوط به برهم‌کنش طیف به دست آمده با بافت سر را می‌توان محاسبه نمود. نتایج مربوط به این کمیات در جدول ۴ نشان داده شده است.



شکل ۶. مؤلفه‌های مختلف دوز عرضی رسی‌ده به فانتوم بر حسب عمق.

همان طور که در جدول ۴ دیده می‌شود، ضریب ADDR که مربوط به آهنگ بیشینهٔ دوز رسیده به اولین نقطه در بافت سالم که همان پوست است، نسبت به مقدار ۱٫۱۳ Gy/min که در مرجع [۲۳] گزارش شده، کاهش یافته است. در ادامه به منظور مشاهدهٔ دوز عرضی رسیده به فانتوم، وکسل‌های طراحی شده در محاسبات مونت کارلو برای محاسبه دوز در کد MCNP به صورت عمود بر راستای عمقی قرار داده شده و مؤلفه‌های مختلف دوز رسیده به فانتوم اندازه‌گیری شدند. نتایج این اندازه‌گیری در شکل ۶ نشان داده شده است.

در اندازه‌گیری دوز در عرض فانتوم، دوز در تومور به بیشترین مقدار خود و در بافت سالم در اطراف تومور (در عرض تومور) نیز به مقدار بسیار کمی رسیده است. این به واسطهٔ آن است که موازی ساز و بازتابنده‌های در نظر گرفته شده در مجموعه شکل‌دهنده طیف، به میزان مؤثری از واگرایی طیف جلوگیری کرده اند.

۴. نتیجه‌گیری

نتایج حاضر که با استفاده از کد MCNPX به دست آمده‌اند نشان می‌دهند که واکنش $Li^{۷}$ (p,n) $Be^{۷}$ می‌تواند یک منبع مناسب برای تولید نوترون برای درمان به روش BNCT باشد. به منظور به دست آوردن شار نوترونی مطلوب جهت استفاده در BNCT، مجموعهٔ شکل دهندهٔ طیفی طراحی گردید و در جهت کاهش حداکثری دوز نوترون‌های سریع و داشتن شار نوترون‌های فوق‌گرمایی مناسب، ۲۰ سانتی‌متر BeO به عنوان کندکننده انتخاب گردید. همچنین نتایج شبیه‌سازی نشان داد که قرارگرفتن کادمیوم به عنوان فیلتر نوترون گرمایی در انتهای موازی‌ساز مخروطی شکل، ضمن داشتن شار فوق‌گرمایی مناسب، باعث کاهش شار نوترون‌های گرمایی نسبت به کار قبلی و افزایش نسبت شار فوق حرارتی به حرارتی تا ۳٫۵ برابر خواهد شد. نتایج نشان می‌دهند علاوه بر این که شار نوترون‌های فوق‌گرمایی به مقدار $۱٫۰۸\times۱۰^{۹}$ $n/cm^{۲}s$ می‌رشد، نسبت شار نوترون‌های سریع و گرمایی به شار کل در انتهای BSA به ترتیب به ۷ و ۱ درصد، نسبت به مقادیر ۱۱٫۶ و ۴٫۳ در مرجع [۲۳]، کاهش داده شده‌اند که در نتیجه آن آسیب کمتری به پوست وارد خواهد شد. محاسبات دوزیمتری برای بازطراحی انجام شده و طیف نوترونی طراحی شده نشان داد که حتی با متفاوت در نظر گرفتن پوست و بافت سالم (دو برابر بودن ضریب بیولوژیکی پوست نسبت به بافت سالم و ۱٫۵ برابر بودن میزان بور در آن) اختلاف نسبی دوز طیف طراحی شده در پوست نسبت به بیشینهٔ آن در بافت سالم نسبت به مرجع [۲۳] تا ۱۳ درصد کاهش می یابد. عملکرد طیف به دست آمده با بافت سر نشان دهندهٔ این است که طیف طراحی شده با زمان درمان ۲۴٫۸ دقیقه می‌تواند در عمق زیادی از تومور نفوذ کند و کمترین آسیب به پوست را به همراه داشته باشد. همچنین محاسبات دوز در عرض فانتوم نشان می‌دهد که حداکثر دوز دریافت شده مربوط به بافت سالم در عرض فانتوم ۱٫۶۱ Gy اندازه‌گیری شده است که بسیار کمتر از حد مجاز ۱۲٫۵ Gy است.

مراجع

1. G L Locher, *Am. J. Roentgenol* Radium Ther **36** (1936) 1.
2. S Z Kalantari, H Tavakoli, and M Nami, *Iranian Journal of Physics Research* **14**, 4 (2015) 327.

۲. س ظ کلانتری، ه توکلی زانیانی، م نامی نظری، *مجله پژوهش فیزیک ایران*، **۱۴**، ۴ (۱۳۹۳) ۳۲۷.

3. A Wolfgang, G Sauerwein, A Wittig, R Moss, and Y Nakagawa, "*Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*", Kindle Edition, Springer (2012).
4. A A Burlon and A J Kreiner, *Nucl. Inst. Meth. Phys. Res*. B **266** (2008) 763.
5. R F Barth, *et. al*., *Radiat Oncol*. **7** (2012) 146.
6. G Bengua, T Kobayashi, K Tanaka, Nakagawa, *Appl. Radiat. Isot*. **61** (2004) 1003.
7. W Matysiak, W V Prestwich, and S H Byun, *Radiat. Phys. Chem*. **81** (2012) 1673.
8. IAEA-TECDOC-1223, "*Current Status of Neutron Capture Therapy*", International Atomic Energy Agency (2001).
9. F S Rasouli and S F Masoudi, *Appl. Radiat. Isot*. **96** (2015) 45.
10. T R Edgecock., J R J Bennett, and S. Green, *et. al*., a Study of the Production of Neutrons for Boron Neutroncapture Therapy Using a Proton Accelerator, Proceedings of Ipac, Dresden, Germany, (2014) 2195.
11. H Horiike, *et. al*., *Appl. Radiat. Isot*. **106** (2015) 92.
12. S Halfon, A Arenshtam, and D Kijel, *Appl. Radiat. Isot*. **106** (2015) 57.
13. J K Kim and K O Kim, *Nucl. Eng. Technol*. **41** (2009) 531.
14. B Bayanov, V Belov, V Kindyuk, E Oparin E, and S Taskaev, *Appl. Radiat. Isot*. **61** (2004) 817.
15. S Halfon, *et al.*, *Appl. Radiat. Isot*. **69** (2011) 1654.
16. F S Rasouli, S F Masoudi, and Y Kasesaz, *Ann. Nucl. Energy* **39** (2012) 18.
17. W S Snyder, M R Ford, G G Warner, and H L Fischer, *J. Nucl. Med. Suppl*. **3** (1969) 7.
18. K O Kim, J K Kim, and S Y Kim, *Appl. Radiat. Isot*. **67** (2009) 1173.
19. F Rahmani and M Shahriari, *Ann. Nucl. Energy*. **38** (2011) 404.
20. D A Allen and T D Beynon, *Med. Phys*. **27** (2000) 1113.
21. W S Kiger, S Sakamoto, and O Harling, *Nuclear Science and Engineering* **131** (1999) 1.
22. S Sakamoto, W S Kiger, and O K Harling, *Med. Phys*. **26** (1999) 1979.
23. Z Ahmadi Ganjeh, and S F Masoudi. *Chinese Physics* C **38** (2014) 108203.
24. M S Herrera, S J Gonzalez, D M Minsky, and A J Kreiner, *Phys. Med*. **29** (2013) 436.
25. E Durisi, *et al*., *Methods Phy. Res*. A **574** (2007) 363.
26. F S Rasouli and S F Masoudi, *Appl. Radiat. Isot*. **70** (2012) 2755.