

بررسی اثر حضور هم‌زمان عوامل کنتراست‌زای تصویربرداری و تکنسیوم- 99m جهت بالا بردن دز در درمان تومورهای سرطانی

حدیث علیزاده^۱، سید پژمان شیرمردی^{۲*}، رسول خدابخش^۱، مصطفی عرفانی^۲، رضا باقری^۲

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

۲. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی تهران، تهران، ایران.

چکیده

سابقه و هدف: استفاده از رادیونوکلیدهای گسیلنده بتا و آلفا مانند ید- 131 و رادیوم- 223 یکی از روش‌های درمان سرطان است. رادیونوکلیدهای گسیلنده گاما به دلیل گسیل فوتون که جذب پایین در بافت داشته، کاربرد تشخیصی دارند. در این مطالعه، روشی نوین جهت امکان‌سنجی استفاده از تکنسیوم- 99m برای درمان سرطان پیشنهاد می‌گردد که در آن مواد با عدد اتمی بالا مانند ید پایدار و گادولونیوم، هم‌زمان با تکنسیوم- 99m جهت بالا بردن سطح مقطع جذب فوتون‌ها و در نهایت افزایش دوز بافت مورد نظر استفاده می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، تکنسیوم- 99m به موش‌ها تزریق، در فواصل زمانی مختلف کشته شدند و درصد دوز تزریقی در هر گرم از هر عضو اندازه‌گیری و داده‌های انسانی استخراج شد. سپس با وارد کردن مواد کنتراست‌زا (Gd.I) غلظت‌های متفاوت در اندام‌های هدف، میزان تغییر دوز دریافتی اندام‌ها با استفاده از کد MCNPX محاسبه گردید.

یافته‌ها: در حضور عوامل کنتراست‌زا (Gd.I) در کبد و ریه با در نظر گرفتن فعالیت انباشت انسانی (حاصل از موش سالم) دوز حاصل افزایش یافته است. وجود عامل کنتراست‌زا ید و گادولونیوم دوز را به مقدار قابل ملاحظه‌ای افزایش داد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد فاکتور افزایش دوز در ناحیه هدف در حضور عامل کنتراست‌زا افزایش و دوز در خارج از ناحیه هدف کاهش یافت. با توجه به افزایش دوز ناشی از حضور مواد کنتراست‌زا، از تکنسیوم- 99m در آینده به‌عنوان رادیونوکلید درمانی نیز استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: تکنسیوم- 99m ، مواد کنتراست‌زا، دوز مؤثر، کد شبیه‌سازی MCNPX، روش MIRD

مقدمه

نیافت و مسکوت ماند. طی سال‌های بعد از آن متخصصین و فیزیکدانان به این واقعیت پی بردند که می‌توان از تجمع رادیوداروها در ارگان هدف تصویرهایی از آن تهیه نمود و یا به درمان بافت آسیب دیده کمک کرد. و در دهه ۱۹۸۰ از رادیوداروها جهت تشخیص بیماری‌های قلبی استفاده نمودند و هم‌اکنون نیز با ضریب اطمینان بسیار بالایی از پزشکی هسته‌ای در درمان و تشخیص و پیگیری روند درمان بیماری‌ها استفاده می‌شود (۴). در پزشکی از رادیوداروهای گسیلنده بتا و آلفا جهت درمان سرطان استفاده می‌شود، رادیونوکلیدهای بتا‌زا و آلفا‌زا به‌علت LET بالا و انرژی‌های بالا در درمان سرطان کاربرد بیشتری دارند (۳). به‌طور مثال از رادیونوکلیدهای ید- 131 ، لوتسیوم- 177 ، ساماریوم- 153 ، رنیوم- 186 ، استرانسیوم- 89 و ایتتریوم- 90 به‌ترتیب برای درمان سرطان تیروئید، درمان تومورهای کوچک، درمان سرطان سینه و پروستات، تسکین

استفاده از داروهای پرتوزا و یا به اصطلاح رادیو داروها یکی از روش‌های تشخیصی و درمانی ارزشمند در درمان سرطان است. اولین استفاده کلینیکی مواد رادیواکتیو و رادیونوکلیدها، در سال ۱۹۳۶ جهت درمان لوسمی در دانشگاه کالیفرنیا در برکلی بود. بعد از آن در ۱۹۴۶ با استفاده از این توانستند در یک بیمار مبتلا به سرطان تیروئید از پیشرفت این بیماری جلوگیری کنند. البته تا سال ۱۹۵۰ کاربرد کلینیکی مواد رادیو اکتیو به‌طور شایع رواج

نویسنده مسئول:

پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان

انرژی اتمی تهران، تهران، ایران.

پست الکترونیکی: P_shirmardi@aut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۲۹

هدف استفاده از مواد پرتوزا و رادیونوکلیدها در درمان سرطان ایجاد یک دوز کافی در تومور است. جهت تحقق بخشیدن به این هدف، در این مطالعه روشی جدید پیشنهاد می شود که در آن از یک رادیودارو گسیلنده گاما برای درمان سرطان با افزودن مواد با عدد اتمی بالا مانند ید و گادولونیوم بررسی می شود. در این روش، تومور به یک عنصر با عدد اتمی بالا آغشته شده و تحت تابش پرتوهای گاما و ایکس قرار می گیرد. برهم کنش های فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون و تولید زوج در مورد فوتون محتمل هستند که کمترین احتمال مربوط به پدیده تولید زوج است. در ناحیه آغشته به عنصر با عدد اتمی بالا و در انرژی های کیلو ولتاژ فوتون ها، سطح مقطع فوتوالکتریک بالای عناصر فعال ساز در بافت منجر به برهم کنش فوتوالکتریک قابل توجهی می شود و در نهایت باعث افزایش دوز جذبی اندام توموری می شود (۱۵). برای بررسی میزان افزایش دوز در حضور عامل کنتراستزا در تومور از کمیت فاکتور افزایش دوز (Dose Enhancement Factor) استفاده می شود. این کمیت به صورت نسبت (به صورت %) دوز در ناحیه تومور در حضور عامل کنتراستزا به دوز در همان ناحیه بدون حضور عامل کنتراستزا تعریف می گردد (۵). در مطالعه های مختلفی، فاکتور افزایش دوز ناشی از حضور نانوذره ها در درمان تومور مورد بررسی قرار گرفته است. در سال ۲۰۱۱ لونگ و همکارانش، فاکتور افزایش دوز و هم چنین برد ذره های ثانویه را برای نانوذره های طلا با ابعاد مختلف برای چشمه های مختلف تابش خارجی مورد ارزیابی قرار دادند (۱۲). رنجبر و همکاران فاکتور افزایش دوز جذبی در حضور نانوذره های طلا و عناصر ید و گادولونیوم در فوتوالکتریک تراپی بررسی و در این بررسی، از یک مدل با چشمه اشعه X در فانتوم استفاده کردند و نشان دادند که در حضور این عناصر فاکتور افزایش دوز با افزایش غلظت افزایش می یابد (۱۶). امیر راشدی و همکاران میزان تأثیر نانوذره گادولونیوم اکسید در افزایش دوز جذبی و حساسیت پرتویی کانسر پروستات به روش عملی را مورد بررسی قرار دادند (۱). هدف از این مطالعه بررسی درمان تومورهای سرطانی با رادیو نوکلئید $Tc-99m$ (با فرم پرتکنات) در حضور مواد کنتراستزا (Gd, I) در بافت کبد و ریه با استفاده از کد شبیه سازی MCNPX و فانتوم-MIRD ORNL-MALE جهت افزایش میزان دوز است.

درد سرطان استخوان، کاهش درد سرطان های پروستات و استخوان، تسکین درد مفاصل استفاده می گردد و از رادیونوکلیدهای گسیلنده گاما به دلیل قدرت نفوذ بالای پرتو گاما و جذب کم تر در بافت به طور معمول برای درمان استفاده نمی شوند و بیش تر کاربرد تشخیصی دارند مانند تکنسیوم- $99m$ ، ید- 125 ، ید- 123 که به ترتیب در تصویربرداری اسکلت و عضله های قلب و دیگر ارگان ها، تشخیص گرفتگی عروق در پا و برآورد نرخ تصفیه کلیه ها، تشخیص سرطان تیروئید استفاده می گردند (۶). تکنسیوم- $99m$ رادیونوکلیدی است که در سال ۱۹۳۹ توسط سگره و سیبورگ کشف شد که در روش های تشخیص پزشکی هسته ای بیش تر از سایر رادیونوکلیدها مورد استفاده قرار می گیرد. نیمه عمر آن ۶ ساعت است و از مزیت های دیگر این رادیونوکلید، داشتن پرتو گاما با انرژی 142 KeV است. این رادیونوکلید کمابیش در ۸۰٪ از فرآیندهای پزشکی هسته ای به خدمت گرفته می شود (۱۴). استفاده از رادیونوکلیدها در درمان سرطان جدید نیست بلکه سابقه ای بیش از ۵ دهه دارد که با توسعه روش های مختلف درمان در دنیا رواج یافت. در سال ۱۳۷۷ آقای قدیری و همکاران اثر استفاده از استرانسیوم-۸۹ در درمان متاستازهای استخوانی ناشی از سرطان های اولیه پروستات و پستان را بر روی ۸۰ بیمار مورد بررسی قرار دادند (۷). در سال ۱۳۸۸ علی اصغر مولوی و همکاران برای درمان انواع سرطان های پوست از چشمه هولمیوم-۱۶۶ بتازا با راه اندازی کد VARSKIN و افزودن این رادیونوکلید به کد تغییرهای دوز جذبی در پوست بر حسب عمق محاسبه کردند که تغییرها نمایی بود (۱۳). در پژوهش مشابهی که توسط لی و همکاران انجام گرفت از روش شبیه سازی با کد مونت کارلوی EGS4 استفاده گردید و روی نمونه های حیوانی و ۵ نمونه انسانی با سرطان های پوستی آزمایش شده است؛ که نتایج رضایت بخش بوده است (۱۱). سالک و همکاران، لوتسیوم-۱۷۷ با نیمه عمر $6/73$ روز، انرژی بتای ماکزیمم 498 keV برای کاربردهای درمانی و درمان درد متاستازهای استخوان مورد بررسی قرار دادند (۱۷). آرگیرو و همکاران نیز از ایتریوم-۹۰ جهت درمان سرطان اولیه کبد و متاستاتیک و از رنیوم-۱۸۸ بتازا در درمان متاستازهای استخوان به علت انرژی بالا و نفوذ مؤثر در تومورهای سرطانی استفاده کردند. هم چنین مکسون و همکاران از ید-۱۳۱ جهت درمان سرطان تیروئید استفاده کردند (۲).

روش‌ها

فعالیت انباشت هر ارگان در زمان t هست (زمان پس از تزریق رادیودارو). در این مطالعه منحنی فعالیت انباشت در ارگان‌های چشمه بر حسب زمان رسم شدند و منحنی‌های استخراج شده در بی‌نهایت هر کدام به منحنی‌های نمایی و خطی برازش شدند. سپس مساحت زیر منحنی محاسبه شد.

فعالیت انباشت شده از بدن موش به بدن انسان از رابطه اسپارکس و آیدوگان به دست می‌آید (۲۲):

۳:

$$A_{humanorgan}^{\%} = A_{humanorgan}^{\%} \times \frac{[Organmass / Bodymass]_{human}}{[Organmass / Bodymass]_{animal}}$$

دوز جذب شده متوسط از فرمول MIRD محاسبه شد (۲۲، ۱۹):

$$D(r_k) = \sum_h A_h^{\%} S(r_k \leftarrow r_h) \quad ۴:$$

$D(r_k)$ دوز جذب شده در ارگان هدف است، $A_h^{\%}$ فعالیت انباشت در ارگان چشمه است، $S(r_k \leftarrow r_h)$ فاکتور-S است.

فاکتور-S، دوز جذب شده متوسط در ارگان هدف (r_k) در واحد فعالیت انباشت ارگان چشمه (r_h) نامیده می‌شود. فاکتور-S نشان‌دهنده ویژگی‌های فیزیکی فروپاشی ایزوتوپ‌های رادیویی، محدوده اشعه‌های منتشر شده و اندازه اندام و پیکربندی بیان شده ($Gy / Bq * s$) است. جدول فاکتور S برای رادیونوکلیدهای مختلف در دوز تابش داخلی پزشکی ۱۱ (MIRD.No11) منتشر شد؛ و هم‌چنین در <http://doseinfo-radar.com/RADARphan.html> موجود است (۲۰، ۹، ۱۸).

S-factor به شکل زیر تعریف می‌شود:

$$S = \Delta\Phi \quad ۵:$$

واحد قدیمی فاکتور-S، $\frac{Rad}{\mu ci - h}$ و واحد آن در SI، $\frac{Gy}{Bq - s}$ است.

$$\frac{Rad}{\mu ci - h} = 7.51 \times 10^{-11} \frac{Gy}{Bq - s} \quad ۶:$$

ابتدا تکنسیوم-۹۹m از واپاشی مولیبدن-۹۹ روی یک ستون آلومینیوم اکسید در یک ژنراتور مولیبدن-تکنسیوم به شکل پرتکنکات سدیم مستقیم از ژنراتور دوشیده شد و در دمای اتاق با استفاده از محلول شست‌وشوی سالیین (سدیم-کلراید ۰/۹) به دست آمد و رقیق شد (سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران) (۱۸).

آزمایش‌های حیوانی با توجه به مقررات آزمایش‌های حیوانی انجام گرفت. سپس مقداری از محلول با حجم ۰/۵ mL برداشته و در دستگاه دوز کالیبراتور ۱۰ mL(vial) قرار داده می‌شود. قبل از تزریق، با محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد آن را رقیق کرده و حجم آن افزایش می‌یابد. سپس به میزان ۲۰۰ میکرو کوری به موش‌های نرمال از طریق ورید دمی تزریق می‌شود. هر کدام از دسته موش‌ها در زمان‌های مختلف بعد از تزریق در اتاقک گاز CO₂ قرار داده شدند و کشته شدند و بافت‌های مختلف آن‌ها استخراج و تشریح شد. هم‌زمان با تزریق به موش به‌همان اندازه که ماده رادیواکتیو به موش تزریق شد در سرنگ جداگانه به‌عنوان نمونه شاهد نگهداری می‌شود. اندام‌های داخلی موش (خون، قلب، ریه، آدرنال، معده، روده، تیروئید، کبد، طحال، کلیه، عضله) خارج شده، وزن شده (با ترازوی با دقت ۰/۰۰۱) و داخل آشکارساز چاهی دیدید-سدیم قرار داده می‌شوند تا میزان فعالیت یا میزان رادیودارو جذب شده در اندام‌ها به صورت جداگانه شمارش شود (۲۱، ۱۹، ۱۸، ۹).

پس از شمارش این ارگان‌ها، ID/g محاسبه می‌گردد (۱۸، ۲۳). فعالیت انباشت Tc-99m در زمان t ، $C_{tissue}(t)$ به‌عنوان درصد فعالیت تزریقی در گرم $(\%IA/g = \%ID/g)$ بافت محاسبه شد:

$$C_{tissue}(t) = \frac{A_{tissue}(t)}{A_{total}} \times 100 \quad ۱:$$

$A_{tissue}(t)$ فعالیت انباشت Tc-99m در نمونه و $M_{tissue}(t)$ جرم نمونه و $A_{total}(t)$ فعالیت کل Tc-99m تزریقی در موش است (۲۱، ۱۸).

فعالیت انباشت شده در ارگان‌های چشمه Ah، توسط معادله (۲) محاسبه می‌شود:

$$A_h^{\%} = \int_{t_1}^{\infty} A_h(t) dt \quad ۲:$$

۷: واحد کسر جذب ویژه $1/g$ است. دوز مؤثر از هر ارگان توسط معادله زیر محاسبه شد:

$$E = \sum_T W_T H_T \quad ۱۴ \quad \Phi = \frac{\phi}{m_T}$$

که H_T دوز معادل در یک بافت یا ارگان است و W_T فاکتور توزین بافت با توجه به ICRP 106 است (۱۸، ۲۴).

از کد MCNPX برای شبیه‌سازی و محاسبه دزیمتری استفاده شد. در این کد شبیه‌سازی که مبتنی بر روش مونت‌کارلو است، محدوده انرژی تراپد الکترون و فوتون از ۱ کیلو الکترون ولت تا صد مگا الکترون ولت گسترش دارد. گستردگی در محدوده انرژی پایین اجازه طراحی صحیح و دقیق برهم‌کنش‌های فوتوالکتریک، اثر فوتوالکترون‌ها، الکترون‌های اوزه و تابش‌های ایکس مشخصه را می‌دهد. از پارامترهای اساسی برای تعریف چشمه پرتو گاما در کد مونت‌کارلوی MCNPX می‌توان به شکل، ابعاد، نوع ذره،

انرژی، موقعیت اولیه ذره‌ها و راستای انتشار ذره‌ها چشمه اشاره کرد. با توجه به این‌که چشمه پرتو گاما در اندام‌های مختلف بدن به فرم هندسه بافت توزیع شده است، بنابراین در محاسبه‌های شبیه‌سازی سعی شد تا مدل چشمه‌هایی که تعریف می‌شود با مدل واقعی حداکثر انطباق را داشته باشد. انرژی چشمه مورد نظر به صورت تکفام لحاظ شده است و توزیع رادیونوکلئید یکنواخت است. در این شبیه‌سازی از فانتوم فیزیک پزشکی MIRD-ORNL-MALE و تالی (خروجی) F6 با واحد (MeV/g) برای محاسبه دوز استفاده شده است که در ادامه تبدیل‌های مورد نظر جهت تغییر واحد به گری و سیورت صورت پذیرفت (می‌توان از تالی F8* نیز استفاده کرد) (۸). پس از استخراج داده‌های دزیمتری داخلی اندام‌های مختلف از مرحله اول، عناصر فعال‌ساز (با حضور عناصر ید و گادولونیوم) به بافت نرم فانتوم افزوده شدند و محاسبه‌های دزیمتری در این مرحله با حضور این عناصر در غلظت‌های مختلف در بافت ریه و کبد انجام شد. جهت بررسی عوامل مؤثر بر این روش از قبیل انرژی، غلظت و نوع عنصر فعال‌ساز، فرض شد که عناصر فعال‌ساز به‌طور یکنواخت در ناحیه تومور توزیع شده‌اند.

یافته‌ها

نتایج این مطالعه نشان داد که پس از تزریق رادیودارو پرتکتات (TcO_4^-)، بر اساس داده‌های موش‌ها که در

انرژی متوسط واپاشی هسته‌ای برای تابش نوع i برابر است با $(\Delta_i = kE_i n_i)$ بنابراین:

$$\Delta = \sum \Delta_i \quad ۸$$

دوز جذب شده متناسب با انرژی در واحد جرم بنابراین:

$$D \propto \frac{AE}{m} \rightarrow D = k \frac{AE}{m} \quad ۹$$

k ثابت تناسب است.

الف) اگر واحد E برحسب MeV، m_T برحسب g و AE برحسب $\mu Ci-h$ باشد:

۱۰:

$$D = \frac{AE}{m} \left(\frac{\mu Ci-h}{g} \right) (3.7 \times 10^4 \frac{trans}{s}) \left(\frac{3600s}{1h} \right) E \left(\frac{MeV}{trans} \right) (1.6 \times 10^{-6} \frac{erg}{MeV}) \left(\frac{rad}{100 \frac{erg}{g}} \right) = 2.13 \frac{AE}{m}$$

بنابراین با توجه به رابطه ۹ و ۱۰:

$$k = 2.13 \frac{rad}{\mu Ci-h} \quad ۱۱$$

ب) اگر واحد E برحسب J ، m_T برحسب g و AE برحسب Bq-s باشد بنابراین:

$$k = 1 \frac{Gy}{Bq-s} \quad ۱۲$$

بنابراین داریم:

$$S = 2.13 n_i E_i \Phi \quad ۱۳$$

که میانگین انرژی در هر واپاشی برای ^{99m}Tc برابر $0.14 MeV$ و تعداد ذره‌ها در هر واپاشی n_i ۱ و

$k = 2.13 \frac{rad}{\mu Ci-h}$ و جداول کسر جذب ویژه Φ (SAF) Adlt

از <http://doseinfo-radar.com/RADARphan.html> در دسترس هستند (۱۰، ۲۰).

| | |
|-----------------|------|
| روده بزرگ پایین | ۰/۱۲ |
| روده بزرگ بالا | ۰/۱۲ |
| عضله | ۰/۱۲ |
| پانکراس | ۰/۱۲ |
| طحال | ۰/۱۲ |
| دیواره قلب | ۰/۱۲ |
| بیضه | ۰/۱۲ |
| تیموس | ۰/۱۲ |
| تیروئید | ۰/۰۴ |
| سینه | ۰/۱۲ |

جدول ۲- دوز معادل در هر گرم از ارگان‌های مختلف بدن انسان در فعالیت 1MBq به روش تحلیلی MIRD و به روش کد شبیه‌سازی MCNPX

| ارگان هدف | دوز معادل (سیورت) به روش تحلیلی MIRD | دوز معادل (سیورت) به روش کد شبیه‌سازی MCNPX |
|-----------------|--------------------------------------|---|
| مغز | 2.76E-08 | 1.38E-08 |
| معهده | 6.90E-06 | 6.75E-06 |
| کبد | 1.35E-06 | 1.20E-06 |
| کلیه‌ها | 1.82E-06 | 1.83E-06 |
| ریه‌ها | 1.31E-06 | 1.93E-06 |
| روده کوچک | 7.65E-07 | 7.54E-07 |
| روده بزرگ پایین | 5.65E-07 | 4.91E-07 |
| روده بزرگ بالا | 1.01E-06 | 1.12E-06 |
| عضله | 4.61E-07 | 5.15E-07 |
| پانکراس | 3.19E-06 | 3.06E-06 |
| طحال | 3.20E-06 | 3.26E-06 |
| دیواره قلب | 4.84E-06 | 7.52E-06 |
| بیضه | 2.34E-08 | 1.04E-08 |
| تیموس | 9.11E-07 | 9.12E-07 |
| تیروئید | 2.86E-06 | 2.65E-06 |
| سینه | 6.29E-07 | 6.51E-07 |

از ضریب توزین بافت در جدول ۱ و دوز معادل در هر گرم از ارگان‌های مختلف بدن در جدول ۲، دوز مؤثر در هر گرم از ارگان‌های مختلف بدن به دست می‌آید که نتایج در جدول ۳ است.

جدول ۳- دوز مؤثر در هر گرم از ارگان‌های مختلف بدن انسان در فعالیت 1MBq به روش تحلیلی MIRD و به روش کد شبیه‌سازی MCNPX

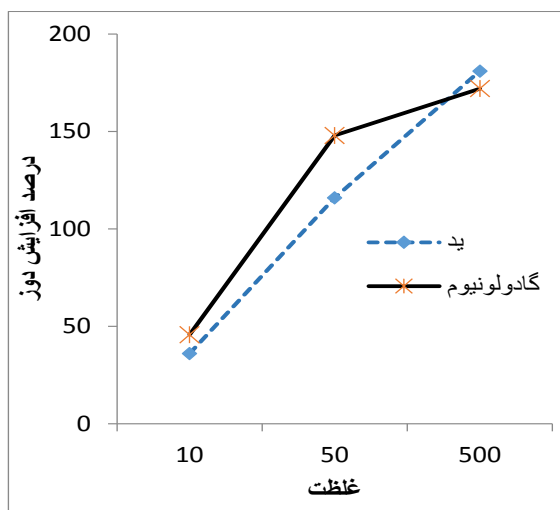
| ارگان هدف | دوز مؤثر (سیورت) به روش تحلیلی MIRD | دوز مؤثر (سیورت) به روش کد شبیه‌سازی MCNPX |
|-----------|-------------------------------------|--|
| مغز | 2.76E-10 | 1.38E-10 |
| معهده | 8.28E-07 | 8.10E-07 |
| کبد | 5.39E-08 | 4.81E-08 |

ارگان‌های بدن (قلب، ریه، کبد، طحال، آدرنال، کلیه، معده، روده، تیروئید و تومور) انباشته شد، بیش‌ترین دوز جذب‌شده در معده برابر $6.90E-06$ گری و ارگان‌های دیگر که بیش‌ترین دوز را دریافت کردند قلب و تیروئید هستند. دوز مؤثر نیز پس از تزریق رادیودارو بر اساس داده‌های موش‌ها در معده حدود $8.28E-07$ سیورت است. برای به‌دست آوردن اثر غلظت عنصر فعال‌کننده در این روش درمانی از ۳ غلظت متفاوت برای ید و گادولونیوم استفاده شد و فاکتور افزایش دوز بافت که به‌صورت نسبت دوز میانگین در ناحیه تومور در حضور عنصر فعال‌کننده و بدون حضور آن تعریف می‌شود، برای دو عنصر (I,Gd) محاسبه گردید. این مواد در دو ارگان کبد و ریه اضافه شدند و دوز در این دو ارگان در عدم حضور و حضور عامل کنتراست‌زا ید به‌ترتیب از مقادیر $(5.17E-06, 1.08E-06, 5.95E-07)$ به $(1.67E-6, 5.18E-06)$ و در عدم حضور و حضور عامل کنتراست‌زا گادولونیوم به‌ترتیب از مقادیر $(1.08E-06, 5.95E-07)$ به $(1.62E-06, 5.17E-06)$ افزایش دوز داشته‌اند.

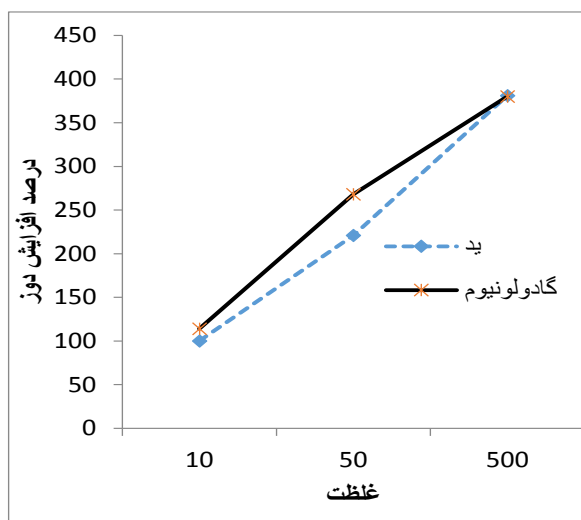
برای محاسبه دوز مؤثر رادیودارو که اثرهای نوع بافت را در محاسبه‌های دزیمتری مشارکت می‌دهد نیاز به ضرایب وزنی بافت است که جداول ۱ ضریب توزین بافت برای بافت‌های مختلف بدن را نشان می‌دهد. جدول ۲ دوز معادل در هر گرم از ارگان‌های مختلف بدن انسان از داده‌های موش‌ها در فعالیت 1MBq به روش تحلیلی MIRD و به روش کد شبیه‌سازی MCNPX را نشان می‌دهند. جدول ۳ دوز مؤثر در هر گرم از ارگان‌های مختلف بدن انسان از داده‌های موش‌ها در فعالیت 1MBq به روش تحلیلی MIRD و به روش کد شبیه‌سازی MCNPX را نشان می‌دهد. نمودارهای شکل ۱ و ۲ و همچنین جدول‌های ۴ و ۵ درصد افزایش فاکتور دوز برای ید و گادولونیوم با غلظت‌های مختلف در کبد و ریه را نشان می‌دهند.

جدول ۱- ضریب توزین بافت مطابق ICRP 106 (۱۸)

| ارگان هدف | W_T |
|-----------|-------|
| مغز | ۰/۰۱ |
| معهده | ۰/۱۲ |
| کبد | ۰/۰۴ |
| کلیه‌ها | ۰/۱۲ |
| ریه‌ها | ۰/۱۲ |
| روده کوچک | ۰/۱۲ |



نمودار ۱- تغییرهای درصد فاکتور افزایش دوز برای ید و گادولونیوم در کبد با غلظت‌های متفاوت



نمودار ۲- تغییرهای درصد فاکتور افزایش دوز برای ید و گادولونیوم در ریه با غلظت‌های متفاوت

| | | |
|------------------------|----------|----------|
| کلیه ها | 2.19E-07 | 2.19E-07 |
| ریه ها | 2.17E-07 | 2.32E-07 |
| روده کوچک | 9.18E-08 | 9.05E-08 |
| دیواره روده بزرگ پایین | 6.78E-08 | 5.89E-08 |
| دیواره روده بزرگ بالا | 1.22E-07 | 1.34E-07 |
| عضله | 5.53E-08 | 6.19E-08 |
| پانکراس | 3.79E-07 | 3.67E-07 |
| طحال | 3.84E-07 | 3.91E-07 |
| دیواره قلب | 5.80E-07 | 9.02E-07 |
| بیضه | 2.81E-09 | 1.25E-09 |
| تیموس | 1.09E-07 | 1.09E-07 |
| تیروئید | 1.15E-07 | 1.06E-07 |
| سینه | 7.55E-08 | 7.82E-08 |

بول ۴- درصد افزایش فاکتور دوز برای ید و گادولونیوم در کبد با غلظت‌های مختلف

| غلظت (mg/ml) | درصد فاکتور افزایش دوز برای ید در غلظت‌های مختلف برای کبد | فاکتور افزایش دوز برای در غلظت‌های مختلف برای کبد |
|--------------|---|---|
| ۵۰۰ | 1.81E+02 | 1.72E+02 |
| ۵۰ | 1.16E+02 | 1.48E+02 |
| ۱۰ | 3.60E+01 | 4.57E+01 |

درصد افزایش فاکتور دوز برای ید و گادولونیوم در ریه با غلظت‌های مختلف

| غلظت (mg/ml) | درصد فاکتور افزایش دوز برای ید در غلظت‌های مختلف برای ریه | فاکتور افزایش دوز برای گادولونیوم در غلظت‌های مختلف برای ریه |
|--------------|---|--|
| ۵۰۰ | 3.81E+02 | 3.80E+02 |
| ۵۰ | 2.21E+02 | 2.68E+02 |
| ۱۰ | 1.00E+02 | 1.14E+02 |

بحث

استفاده از رادیونوکلیدها در تشخیص بیماری‌ها و همچنین درمان آن‌ها در پزشکی امری رایج است. رادیونوکلیدهایی که برای مصارف پزشکی استفاده می‌شوند گسیلنده ذره‌های مختلفی هستند. از رادیونوکلیدهای گسیلنده پرتوهای گاما اغلب جهت تشخیص بیمارها و بررسی عملکرد ارگان‌های داخل بدن استفاده می‌شود. دلیل این امر، عدم داشتن جرم و بار الکتریکی پرتوهای گاما است که موجب می‌شود این

پرتوها مسافت زیادی را در بدن طی کنند و بخش قابل ملاحظه‌ای از آن‌ها بدون هیچ واکنشی از بدن خارج شوند. این ویژگی رادیونوکلیدهای گسیلنده پرتوهای گاما آن‌ها را جهت استفاده در تصویربرداری ارگان‌های درونی بدن مستعد می‌سازد. از مهم‌ترین گسیلنده‌های پرتوهای گاما می‌توان ^{99m}Tc ، ^{81m}Kr و ... را نام برد. رادیونوکلیدهای گسیلنده ذره‌های بتا و آلفا بیش‌تر برای درمان سرطان‌ها استفاده می‌شوند. زیرا پرتوهای بتا و آلفا به دلیل داشتن بار الکتریکی و جرم انرژی زیادی در واحد طول به بافت وارد می‌کنند و یا به‌طور کلی دارای LET بالایی هستند، و این ویژگی آن‌ها را مستعد برای درمان تومورهای سرطانی می‌کند. یکی از رادیونوکلیدهای مهم در حوزه تشخیصی در پزشکی هسته‌ای ^{99m}Tc است. این رادیونوکلید همان‌طور که در مقدمه اشاره شد دارای مزیت‌های ویژه‌ای از جمله انرژی و نیمه‌عمر مناسب برای تصویربرداری است. اما از این رادیونوکلید مهم برای استفاده در حوزه درمان استفاده نمی‌شود و گزارش‌هایی که در آن از استفاده این رادیونوکلید برای درمان ارائه شده بسیار کم است و هیچ‌وقت نتوانسته است که به‌صورت کاربردی مورد استفاده واقع شود. در این مطالعه پس از تزریق 1MBq رادیودارو تکنسیوم- ^{99m}Tc (با فرم پرتکنات $^{99m}\text{TcO}_4^-$) به موش‌ها به‌روش تحلیلی MIRD دوز جذب‌شده ارگان‌های مختلف بدن محاسبه شد که بیش‌ترین دوز به ارگان معده با مقدار $6.90\text{E}-06$ گری رسید. با توجه به این‌که دو ارگان عمده هدف پس از تزریق ^{99m}Tc در بدن، تیروئید و معده می‌باشد لذا توزیع بیولوژیکی آن پس از تزریق به موش این موضوع را تأیید کرد. سیستم درمانی پیشنهادی در این مطالعه، برای اولین بار در دنیا مطرح می‌شود، و نوآوری آن در اهمیت افزودن مواد کنتراست‌زا (با عدد اتمی بالا نسبت به بافت بدن)، در درمان سرطان هم‌زمان با حضور یک گسیلنده گاما است که تغییرهای دوز ناشی از هم‌زمانی تزریق دو عامل مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که دوز جذبی در ناحیه مورد بررسی با حضور عنصر فعال‌ساز به‌طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد. زیرا در صورت وجود این عناصر برهم‌کنش‌های جذب فوتوالکتریک و پراکندگی کامپتون ناشی از برخورد پرتوهای گامای گسیل شده با بافت هدف به خاطر تولید ذره‌ها ثانویه (تابش‌های مشخصه ایکس، فوتوالکترن‌ها و الکترون‌های اوژه) که دارای برد کوتاهی هستند به‌صورت قابل‌توجهی بیش‌تر می‌شود و منجر

به افزایش دوز موضعی می‌گردد، این موضوع می‌تواند همان کارکرد گسیلنده‌های بتا را داشته باشد و نقش ذره‌های بتا را در درمان تومورهای سرطانی بازی کند. وجود عامل کنتراست‌زای ید، دوز را برای کبد و ریه به‌ترتیب از مقادیر $(5.95\text{E}-07)$ و $(1.08\text{E}-06)$ گری به مقادیر $(1.67\text{E}-06)$ و $(5.18\text{E}-06)$ گری و وجود عامل کنتراست‌زا گادولونیوم دوز را برای کبد و ریه به‌ترتیب از مقادیر $(5.95\text{E}-07)$ و $(1.08\text{E}-06)$ گری به مقادیر $(1.62\text{E}-06)$ و $(5.17\text{E}-06)$ گری افزایش داده است. هر چه غلظت عنصر فعال‌ساز در بافت مقدار بیش‌تری در نظر گرفته شود، به تبع آن فاکتور افزایش دوز بیش‌تری نیز به‌دست می‌آید. چون هرچه تعداد اتم‌های عناصر فعال‌ساز در بافت بیش‌تر باشد آن‌گاه تعداد برهم‌کنش‌های فوتوالکتریک بیش‌تر خواهد شد و بنابراین ذره‌های ثانویه تولیدشده افزایش خواهد یافت، در نتیجه افزایش دوز در بافت توموری بیش‌تر خواهد بود و در بافت‌های خارج از بافت هدف میزان جذب دوز کاهش می‌یابد. در نتیجه می‌توان با توجه به افزایش دوز ناشی از حضور موارد کنتراست‌زا، از رادیو نوکلئید تشخیصی ^{99m}Tc در آینده به‌عنوان رادیو نوکلئیدی جهت درمان نیز استفاده کرد. البته مقدار موارد کنتراست‌زای وارد شده به عضو هدف و در نظر گرفتن سمیت ناشی از آن در کارهای آتی محاسبه خواهد شد تا یک نقطه بهینه برای میزان ورودی این مواد به بدن و دوز مورد نیاز به بافت سرطانی بهینه‌سازی شود. لذا در این کار تنها به اهمیت افزودن این مواد برای بالا بردن سطح مقطع جذب فوتونی که منجر به افزایش دوز خواهد شد توجه شده است و بهینه‌سازی بین میزان تزریق مواد کنتراست‌زا، رادیونوکلید تزریقی و روش تزریق (محلی یا وریدی) انجام نشده است.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که فاکتور افزایش دوز در ناحیه توموری در حضور عامل کنتراست‌زا افزایش می‌یابد و دوز در خارج از ناحیه توموری کاهش می‌یابد. در نتیجه می‌توان با توجه به افزایش دوز ناشی از حضور مواد کنتراست‌زا، از ^{99m}Tc در آینده به‌عنوان رادیونوکلید درمانی نیز استفاده کرد.

سپاسگزاری

از همکاران گروه رادیوداروهای پژوهشکده کاربرد پرتوها تشکر و قدردانی می کنیم.

فهرست اختصارات:

MCNP: Monte Carlo N-Particle

MIRD: Medical Internal Radiation Dose

LET: Linear Energy Transfer

1. Amir rashedy M, Riahi Alam N, Ayra A, Haqgou S, New application of gadolinium-based contrast-sensitive magnetic nanoparticles in the treatment of prostate cancer in practical manner, Third National Conference on Nanotechnology from theory to practice, Isfahan, Institute of Higher Education Jami. Persian, 2014.
2. Argyrou M, Valassi A, Andreou A, Lyral M, Rhenium-188 Production in Hospitals, by W-188/Re-188 Generator, for Easy Use in Radionuclide Therapy, International Journal of Molecular Imaging, 2013.
3. Cornelis A.H, Radionuclides cancer therapy, Annals of nuclear medicine, 1998, vol.12,61-70.
4. Early P.J and Landa E. R. "Use of therapeutic radionuclides in medicine," Health physics, 1995, pp. 677-694.
5. Elhamnia M, Ghasemi M, Sadeghi M, Hassanatalab M, Estimating the Dose Ratio of X-Rays in the Induced Tumor with Gadolinium Using the Geant4 Code, Journal of North Khorasan University of Medical Sciences, 1394, Vol. 27-36, Persian.
6. Ersahin D, Doddamane I, Cheng D, Targeted radionuclide therapy, 2011, Cancer ISSN 2072-6694.
7. Farhad Ghadiri, Peyman Haddad, Jahangir Mahdifar, Hojjat Zeraati, Determining the Effect of Strontium-89 in the Treatment of Scattered and Painful Bone Metastases Caused by Prostate Cancer and Breast Cancer, 1998, Nuclear Medicine Journal of Iran, Persian.
8. ICRP (2008) Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. Ann ICRP 38(1-2):1-97.
9. Jalilian AR, Shanesazzadeh S, Rowshanfarzad P, Bolourinovin F, Majdabadi A, Biodistribution study of [61Cu] pyruvaldehyde- bis (N-4-methylthiosemicarbazone) in normal rats as a PET tracer. Nucl Sci Tech, 2008, 19:159-164.
10. Lahooti A, Shanesazzadeh S, Oghabian MA, Allen BJ, Assessment of human effective absorbed dose of Tc-99m-USPIO based on biodistribution rat data. J Label Compd Rad, 2013, 76:S258-S258.
11. Lee J.D et al, Radionuclide therapy of skin cancers and Bowen's disease using a specially designed skin path, 1997, The Journal of Nucl Medicine 38, No. 5 (1997) 697-702.
12. Leung MK, Chow JC, Chithrani BD, Lee MJ, O MS B, Jaffary DA, Irradiation of gold nanoparticles by x-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electrons production. Med phys. 2011, 38(2):624-31.
13. Mowlavi A.A, Afzalifar A.S and Afzali Far S.N, Calculate the Deep Dose Deposition of Ho for the Treatment of Skin Cancer using the VARSKIN2 Code, 2009, Iran Physics Conference 2009, Isfahan University of Technology, Isfahan, , Persian.
14. Owunwanne A, M. Patel and S. Sadek, "Technetium-99m radiopharmaceuticals," IN: The Handbook of Radiopharmaceuticals, Springer, 1995, pp. 59-105.
15. Ranjbar H, Shamsae Zafarghandi M, Ghasemi M, Energy Optimization and Calculating the Increase in Absorption Dose In Photovoltaics, Iranian Journal of Medical Physics, 2010, Persian.
16. Ranjbar H, Shamsaei M, R. Ghasemi M, Investigation of the dose enhancement factor of high intensity low mono-energetic X-ray radiation with labeled tissues by gold nanoparticles. NUKLEONIKA, 2010, 55(3):307-312.
17. Salek n, Shirvani S and Bahrami Samani A, 1394, Optimization of effective parameters in 177Lu radionuclide separation from the objective of irradiated iberbium using electrochemical method, International Conference on New Research Findings in Science, Engineering and Technology with Needs Focused Needs, Mashhad, Faraz University of Science and Technology.
18. Shanesazzadeh S, Lahooti A, Shirmardi S P, Erfani M, Comparison of estimated human effective dose of 67Ga- and 99mTc-labeled bombesin based on distribution data in mice, J Radioanal Nucl Chemistry, 2015, 305:513-520.

19. Shanehsazzadeh S, Jalilian AR, Sadeghi HR, Allahverdi M ,Determination of human absorbed dose of ^{67}Ga -DTPAACTH based on distribution data in rats. *Radiat Prot Dosim*, 2009, 134:79–86.
20. Shanehsazzadeh S, Lahooti A, Sadeghi HR, Jalilian AR .Estimation of human effective absorbed dose of ^{67}Ga -cDTPAagonadorelin based on biodistribution rat data. *Nucl Med Commun*, 2011, 32:37–43.
21. Shirmardi SP, Gandomkar M, Maragheh MG, Shamsaei M ,Preclinical evaluation of a new bombesin analog for imaging of gastrin-releasing peptide receptors. *Cancer Biother Radio*, 2011, 26:309–316.
22. Shirmardi S, Gandomkar M, Mazidi M, Shafiei M, Maragheh MG, Synthesis and evaluation of a new bombesin analog labeled with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ as a GRP receptor imaging agent. *J Radioanal Nucl Chemistry* 2011, 288:327–335.
23. Sparks RB, Aydogan B, Comparison of the effectiveness of some common animal data scaling techniques in estimating human radiation dose. Paper presented at the sixth international radiopharmaceutical dosimetry symposium Oak Ridge, Oak Ridge Associated Universities, 1996.
24. Waters L S, MCNPX user's manual. Los Alamos National Laboratory, 2002.