

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده : فیزیک

گروه : هسته‌ای

محاسبه دوز و انرژی جذبی بعضی از رادیوداروهای تسکینی برای متاستازهای
استخوانی در ناحیه لگن

هانیه سادات گلرخ

اساتید راهنما :

دکتر حسین توکلی عنبران، دکتر علی اصغر مولوی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

بهمن ماه ۹۳

دانشگاه صنعتی شاهرود

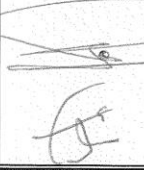
دانشکده : فیزیک

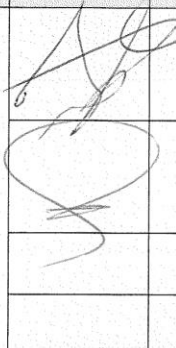
گروه : هسته‌ای

پایان نامه کارشناسی ارشد خانم هانیه سادات گلرخ به شماره دانشجویی: ۹۱۰۶۴۰۴

تحت عنوان: محاسبه دوز و انرژی جذبی بعضی از رادیوداروهای تسکینی برای متاستازهای استخوانی در ناحیه لگن

در تاریخ ۱۳۹۳/۱۱/۱۸ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد مورد ارزیابی و با درجه بسیار خوب مورد پذیرش قرار گرفت.

امضاء	اساتید مشاور	امضاء	اساتید راهنما
	نام و نام خانوادگی:		نام و نام خانوادگی: دکتر حسین توکلی عنبران دکتر علی اصغر مولوی

امضاء	نماینده تحصیلات تکمیلی	امضاء	اساتید داور
	نام و نام خانوادگی: دکتر مسلم سوهانی		نام و نام خانوادگی: دکتر حسن حسن آبادی نام و نام خانوادگی: دکتر محمدرضا شجاعی نام و نام خانوادگی: نام و نام خانوادگی:

پروردگارا:

نه میتوانم مویشان را که در راه عزت من سفید شد، سیاه کنم و نه برای دست های پینه بسته شان که ثمره تلاش برای افتخار من است، مرهمی دارم. پس توفیقم ده که هر لحظه سنگر کزارشان باشم و ثانیه های عمرم را در عصای دست بودنشان بگذرانم
تقدیم به پدر و مادر مهربانم و تقدیم به همسر صبورم که نشانه لطف الهی در زندگی من است.

سپاس گزاری...

شکر و سپاس خدا را که بزرگترین امید و یاور در لحظه لحظه زندگیست.

بر خود لازم می دانم تا مراتب سپاس را از بزرگوارانی به جا آورم که اگر دست یاری کرشان نبود، هرگز این پایان نامه به انجام نمی رسید. از اساتید گرامی جناب آقای دکتر حسین توکلی عنبران و جناب آقای دکتر علی اصغر مولوی بسیار سپاسگزارم چرا که نه تنها دانش کسب شده در این راه را مهربون زحمات ایشان می دانم بلکه انگیزه و شوق آموختن را از ایشان وادارم. همچنین از تمامی دوستانی که به دلیل یاری ها و راهنمایی های بی چشمداشت شان که بسیاری از سختی ها را بر ایمن آسان تر نمودند، کمال شکر و قدردانی را دارم، باشد که پاداش راهنمایی های بی دریغ ایشان پرباری بیشتر درخت اندیشه شان گردد. سپاس آخر را به مهربانترین همراهان زندگیم، به پدر، مادر، همسر و خانواده عزیزم تقدیم می کنم که حضورشان در فضای زندگیم مصداق بی ریای سخاوت بوده است.

تعهد نامه

اینجانب هانیه سادات گلرخ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته فیزیک هسته‌ای دانشکده فیزیک دانشگاه شاهرود نویسنده پایان نامه محاسبه دوز و انرژی جذبی بعضی از رادیوداروهای تسکینی برای متاستازهای استخوانی در ناحیه لگن تحت راهنمایی دکتر حسین توکلی عنبران و دکتر علی اصغر مولوی متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « University of Shahrood » به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ : ۱۳۹۳/۱۱/۱۸

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

* متن این صفحه نیز باید در ابتدای نسخه های تکثیر شده پایان نامه وجود داشته باشد .

چکیده

یکی از مهمترین پیامدهای ناشی از سرطان‌هایی چون پروستات، پستان، کلیه، کبد و ... انتقال سلول‌های سرطانی به نقاط دوردست بدن و ایجاد متاستاز است که متاستاز استخوانی شایع‌ترین نوع آن است. مهمترین عارضه‌ی متاستاز استخوانی دردی است که به تدریج پیشرفت می‌کند. رادیودارو درمانی بهترین و موثرترین روش درمانی به منظور تسکین و کاهش درد استخوانی است. از جمله رادیوداروهای مورد توجه می‌توان به ^{32}P ، ^{89}Sr ، ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re اشاره کرد. در برآورد خطرات ناشی از تابش، اطلاع از مقدار دوز جذب شده رادیودارو توسط اندام‌ها در بخش‌های تشخیصی و درمانی پزشکی هسته‌ای امری ضروری است. کد *MCNPX* قابلیت شبیه‌سازی ترابرد تابش‌ها، تعریف هندسه‌های پیچیده و دوزیمتری دارد در نتیجه می‌توان ارگان‌های بدن انسان را شبیه‌سازی کرد، در این پژوهش ناحیه لگن و محتویات درونی آن را با استفاده از این کد شبیه‌سازی نموده و دوز و انرژی جذبی را برای چند رادیوایزوتوپ محاسبه کرده‌ایم. براساس نتایج بدست آمده از این پژوهش ملاحظه شد که برای تومورهایی که عمق بیشتری در استخوان دارند، بهتر است از رادیوایزوتوپ‌های ^{89}Sr ، ^{32}P ، ^{188}Re و برای تومورهایی که در سطح استخوان گسترش بیشتری دارند از رادیوایزوتوپ‌های ^{186}Re ، ^{153}Sm استفاده شود.

فهرست مطالب

فصل اول: مروری بر متاستازهای استخوانی

۲	مقدمه
۳	۱-۱ تعریف سرطان
۴	۲-۱ متاستاز استخوانی
۵	۳-۱ بافت استخوان
۶	۴-۱ انواع متاستازهای استخوانی
۶	۵-۱ محل تشکیل متاستازهای استخوانی
۷	۶-۱ تاثیر سلول‌های سرطانی بر روی استخوان ها
۸	۷-۱ تشخیص متاستاز استخوانی
۸	۱-۷-۱ معاینه بالینی
۸	۲-۷-۱ رادیوگرافی
۹	۳-۷-۱ اسکن استخوان
۱۰	۴-۷-۱ بیوپسی استخوان
۱۱	۵-۷-۱ نشانه‌گرهای تومور
۱۱	۶-۷-۱ تست‌های خونی
۱۱	۸-۱ علائم و نشانه‌های متاستاز استخوانی
۱۱	۹-۱ روش‌های درمانی

۱۰-۱ درمان با رادیودارو ۱۲

۱-۱۰-۱ تزریق رادیودارو ۱۲

۱۱-۱ پس از درمان ۱۳

فصل دوم: رادیوداروها و ویژگی‌های آنها

۱-۲ رادیویزوتوپ‌ها در پزشکی هسته‌ای ۱۶

۲-۲ عوامل موثر در تعیین رادیویزوتوپ درمانی ۱۶

۱-۲-۲ نیمه‌عمر ۱۶

۱-۲-۲-۱ نیمه‌عمر فیزیکی ۱۷

۲-۲-۲-۱ نیمه‌عمر بیولوژیکی ۱۷

۳-۲-۲-۱ نیمه‌عمر موثر ۱۷

۲-۲-۲ ذرات گسیلنده ۱۷

۳-۲ رادیویزوتوپ‌ها و رادیوداروها ۱۸

۴-۲ کاربرد رادیوداروها برای کاهش درد ناشی از متاستاز استخوانی ۱۹

۵-۲ مروری بر خواص فیزیکی و درمانی رادیویزوتوپ‌های مهم ۲۰

۱-۵-۲ فسفر-۳۲ ۲۰

۲-۵-۲ استرانسیوم-۸۹ ۲۱

۳-۵-۲ ساماریوم-۱۵۳ ۲۳

۴-۵-۲ ایزوتوپ‌های رنیوم ۲۴

فصل سوم: مروری بر کد شبیه‌سازی MCNP

مقدمه	۲۸
۱-۳ آشنایی با کد شبیه‌سازی MCNP	۲۸
۲-۳ فایل ورودی MCNPX	۲۹
۳-۳ مش تالی (Tmesh)	۳۱
۴-۳ پردازش نتایج مش تالی	۳۲

فصل چهارم: شبیه‌سازی و بررسی نتایج توزیع دوز و انرژی جذبی رادیوایزوتوپ‌های

^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P

۱-۴ هندسه مساله	۳۴
۱-۱-۴ آناتومی لگن	۳۴
۲-۱-۴ آناتومی مثانه	۳۵
۳-۱-۴ آناتومی رحم	۳۵
۴-۱-۴ آناتومی تخمدان	۳۶
۵-۱-۴ فایل ورودی MCNPX در این پژوهش	۳۶
۲-۴ مشخصات طیف بتا و گامای ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P	۳۸
۳-۴ نمودارهای توزیع دوز سطحی بتاهای ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P	۴۲
۴-۴ نمودارهای توزیع دوز عمقی بتاهای ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P	۴۸
۵-۴ نمودارهای توزیع دوز سطحی گاماها ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm	۴۹

۴-۶ نمودارهای توزیع دوز عمقی گاماها ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ۵۳

۴-۷ نمودارهای انرژی جذبی بتاها و گاماها ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ایزوتوپهای ذکر شده ۵۵

۴-۸ نتیجه گیری ۵۷

مراجع ۵۸

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱: انتقال سلول‌های سرطانی از مکان اولیه به استخوان ۳
- شکل ۱-۲: مراحل تشکیل استخوان ۵
- شکل ۱-۳: سلول‌های سرطانی بر روی ستون فقرات ۷
- شکل ۱-۴: تصویری از رادیوگرافی استخوان لگن که دچار متاستاز استئوبلاستیک ناشی از سرطان پروستات شده است ۹
- شکل ۱-۵: تصویر اسکن رادیوایزوتوپ استخوان، نمای جلو و پشت بدن بیمار ۱۰
- شکل ۱-۶: نمایی از بیوپسی استخوان لگن ۱۰
- شکل ۱-۲: نمایی از گذار فسفر-۳۲ به سولفور-۳۲ ۲۰
- شکل ۲-۲: نمایی از گذار استرانسیوم-۸۹ به ایتريوم-۸۹ ۲۲
- شکل ۳-۲: نمایی از گذار ساماریوم-۱۵۳ به ایلروپیوم-۱۵۳ ۲۳
- شکل ۴-۲: نمایی از گذار رنیوم-۱۸۶ به تنگستن-۱۸۶ ۲۴
- شکل ۵-۲: نمایی از گذار رنیوم-۱۸۸ به اسمیوم-۱۸۸ ۲۵
- شکل ۱-۴: نمایی از لگن و محتویات درونی آن ۳۴
- شکل ۲-۴: فانتوم مورد استفاده در فرآیند شبیه‌سازی ۳۷
- شکل ۳-۴: نمودارهای طیف بتاهای ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P ۴۰
- شکل ۴-۴: طیف گاماها ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm به صورت لگاریتمی ۴۱
- شکل ۵-۴: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{32}P بر حسب X ۴۳
- شکل ۶-۴: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{89}Sr بر حسب X ۴۴

- شکل ۴-۷: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{153}Sm بر حسب X ۴۵
- شکل ۴-۸: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{186}Re بر حسب X ۴۶
- شکل ۴-۹: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{188}Re بر حسب X ۴۷
- شکل ۴-۱۰: مقایسه نمودارهای توزیع دوز بتاهای پنج رادیوایزوتوپ ^{32}P ، ^{89}Sr ، ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب X ۴۸
- شکل ۴-۱۱: مقایسه نمودارهای توزیع دوز بتاهای پنج رادیوایزوتوپ ^{32}P ، ^{89}Sr ، ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب Z ۴۹
- شکل ۴-۱۲: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز گاماها ^{153}Sm بر حسب X ۵۰
- شکل ۴-۱۳: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز گاماها ^{186}Re بر حسب X ۵۱
- شکل ۴-۱۴: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز گاماها ^{188}Re بر حسب X ۵۲
- شکل ۴-۱۵: مقایسه نمودارهای توزیع دوز گاماها سه رادیوایزوتوپ ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب X ۵۳
- شکل ۴-۱۶: مقایسه نمودارهای توزیع دوز گاماها سه رادیوایزوتوپ ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب Z ۵۴
- شکل ۴-۱۷: مقایسه نمودارهای انرژی جذبی بتاهای پنج رادیوایزوتوپ ^{32}P ، ^{89}Sr ، ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب X ۵۵
- شکل ۴-۱۸: مقایسه نمودارهای انرژی جذبی بتاهای پنج رادیوایزوتوپ ^{32}P ، ^{89}Sr ، ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب Z ۵۵
- شکل ۴-۱۹: مقایسه نمودارهای انرژی جذبی گاماها سه رادیوایزوتوپ ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب X ۵۶
- شکل ۴-۲۰: مقایسه نمودارهای انرژی جذبی گاماها سه رادیوایزوتوپ ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب Z ۵۶

فهرست جدول‌ها

جدول ۴-۱: درصد جرمی مواد تشکیل‌دهنده‌ی بافت‌های مورد استفاده ۳۹

جدول ۴-۲: مشخصات فیزیکی رادیوایزوتوپ‌های درمانی به منظور کاهش و تسکین درد متاستازهای استخوانی ۳۹

فصل اول

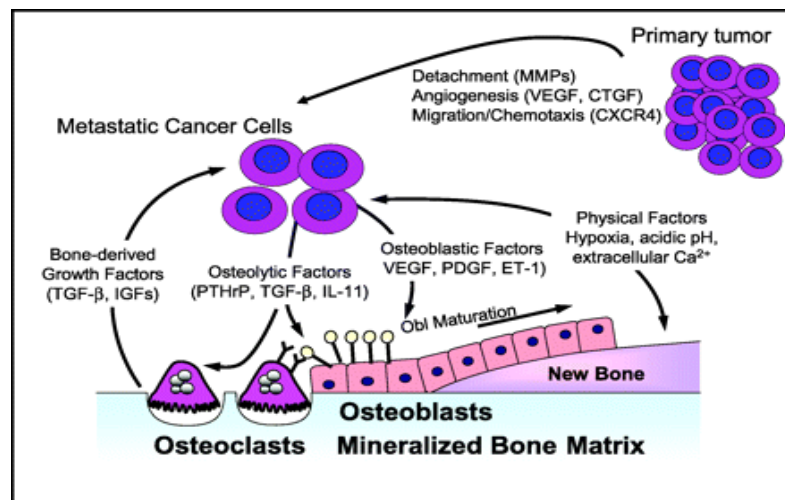
مروری بر متاستازهای استخوانی

یکی از روش‌های تشخیصی و درمانی ارزشمند در پزشکی، استفاده از رادیوداروها است. در سال‌های اخیر پزشکان و فیزیكدانان به این واقعیت پی برده‌اند که می‌توان از داروهای پرتوزا، هم به منظور تشخیص و هم درمان امراض استفاده کرد. این شاخه از علم، که نام پزشکی هسته‌ای به خود گرفته است، دارای کارایی و توانایی‌های فوق‌العاده‌ای در زمینه تشخیص و معالجه انواع سرطان‌ها است. اساس کار مبتنی بر تغییرات شیمیایی معینی است که در عضو موردنظر به وجود می‌آید. نکته قابل توجه اثر گذاری این رادیوداروها بر روی سایر بافت‌ها به دلیل تابش‌های اطراف هنگام استفاده برای یک عضو خاص می‌باشد.

یکی از بهترین و موثرترین راه‌های شناخته شده در تسکین دردهای ناشی از متاستاز استخوانی استفاده از رادیوداروها است. در فصل اول و دوم این پایان‌نامه مروری بر متاستازهای استخوانی و انواع رادیوداروها خواهیم داشت. در فصل سوم جزئیاتی راجع به کد استفاده شده *MCNP* به منظور شبیه سازی ناحیه لگنی و محتویات درون آن را به اختصار توضیح و در پایان نتایج بدست آمده را برای چند رادیوایزوتوپ درمانی مورد بررسی قرار می‌دهیم.

۱-۱ تعریف سرطان

بدن انسان از چند تریلیون سلول زنده ساخته شده است. سلول‌های طبیعی بدن در طی یک مد منظم رشد می‌کنند، تقسیم می‌شوند و می‌میرند. در آغازین سال‌های زندگی یک شخص، سلول‌های طبیعی سریع‌تر تقسیم می‌شوند و منجر به رشد فرد می‌شوند. پس از این که شخص به بزرگسالی برسد سلول‌ها تنها به منظور تعویض سلول‌های کهنه، مرده و یا اصلاح سلول‌های آسیب‌دیده تقسیم می‌شوند. سرطان هنگامی رخ می‌دهد که سلول‌ها در یک قسمت از بدن به طور غیر طبیعی و خارج از کنترل شروع به رشد کنند. رشد سلول‌های سرطانی با رشد سلول‌های طبیعی متفاوت است. سلول‌های سرطانی به بافت‌های دیگر هجوم می‌برند و رشد می‌کنند و در اغلب موارد تومور تشکیل می‌دهند. سلول‌های سرطانی از سرطان اولیه جدا می‌شوند و در جریان خون و دستگاه لنفاوی به حرکت درمی‌آیند، هنگامی که سرطان به اندام‌های دور دست بدن گسترش می‌یابد، این فرآیند را متاستاز^۱ می‌نامند (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱: انتقال سلول‌های سرطانی از مکان اولیه.

¹ Metastasis

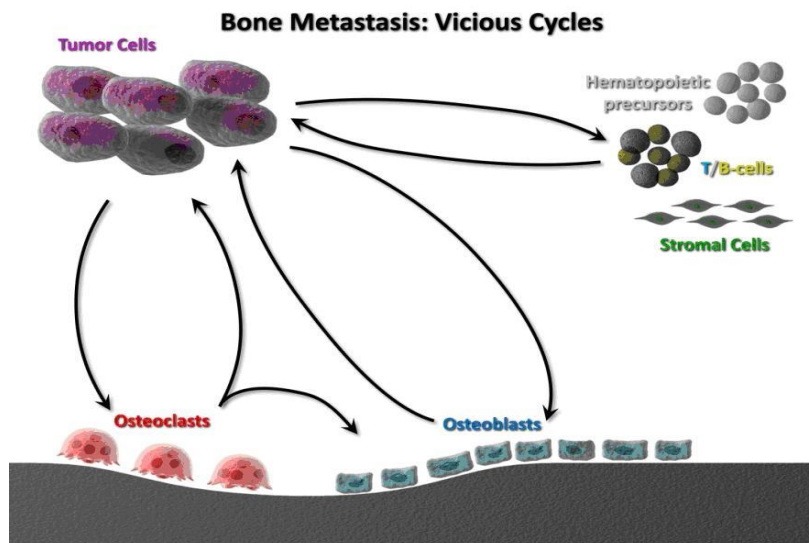
لازم به ذکر است که همه‌ی تومورها سرطانی نیستند؛ که به آنها تومورها یا توده‌های خوش خیم می‌گویند. تومورهای خوش خیم می‌توانند مشکلاتی را ایجاد نمایند؛ آن‌ها خیلی سریع رشد می‌کنند و اندام‌های سالم و بافت‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند اما آن‌ها نمی‌توانند به داخل بافت‌ها هجوم ببرند به همین دلیل آن‌ها نمی‌توانند به سایر نقاط بدن راه پیدا کنند. این تومورها تقریباً هرگز حیات را تهدید نمی‌کنند [۱].

۱-۲ متاستاز استخوانی

متاستاز استخوانی در افرادی اتفاق می‌افتد که دچار سرطانی هستند که در خارج از استخوان‌ها آغاز شده است. هر سلول سرطانی در هر بافتی نمی‌تواند تکثیر پیدا کند و بافت میزبان باید بتواند شرایط لازم برای رشد سلول‌ها را در اختیار آن‌ها بگذارد. استخوان بهترین مکان برای تجمع و رشد سلول‌های سرطانی است. متاستازهای استخوانی شایع‌ترین تومورهای بدخیم استخوان هستند که منشأ آن‌ها خود استخوان نیست بلکه در نتیجه‌ی یک فرآیند مخرب پیچیده بین سلول‌های تومور و سلول‌های میزبان اتفاق می‌افتد که منجر به حمله سلولی، گسترش غیرطبیعی و تحریک فعالیت سلول‌های استئوبلاست و استئوکلاست می‌شود [۲]. متاستاز تا زمانی که به مراحل پیشرفته نرسد علامتی ایجاد نکرده و بیمار متوجه آن نمی‌شود، ولی متاستاز ناحیه استخوان معمولاً دردناک است و زودتر تشخیص داده می‌شود. حدود ۶۵٪ از بیماران مبتلا به سرطان‌های پروستات یا پستان و ۳۵٪ از این بیماران که مبتلا به سرطان‌های ریه پیشرفته، تیروئید و کلیه هستند، علامت‌های متاستازهای استخوانی را خواهند داشت. ۸۰٪ از تمام متاستاز ناشی از ضایعات پستان، پروستات، ریه و کلیه به استخوان داده می‌شود [۳-۴]. در واقع می‌توان گفت منشأ اکثر متاستازهای استخوانی از سرطان‌های فوق است.

۳-۱ بافت استخوان

استخوان بافتی محکم و زنده است که رشد و تغذیه می‌کند، تغییر شکل می‌دهد و می‌میرد. استخوان داربست اسکلتی بدن انسان را می‌سازد. استخوان‌ها از سلول‌ها، شبکه بافت الیافی که ماتریس نامیده می‌شود و مواد معدنی از قبیل کلسیم که به آن‌ها استحکام و سختی می‌بخشند، ساخته می‌شوند. استخوان شامل دو نوع اصلی از سلول‌ها می‌باشد. استئوبلاست^۲، که سازنده‌ی استخوان است (استخوان‌ساز) و استئوکلاست^۳، که تجزیه‌کننده‌ی آن است (استخوان‌خوار). استئوکلاست‌ها، استخوان‌های آسیب‌دیده و ضعیف را تجزیه می‌کنند و سلول‌های استئوبلاست با تزریق کلسیم و پر کردن آن‌ها استخوان جدیدی را می‌سازند. این چرخه‌ی دو مرحله‌ای تجدید و تعویض استخوان نامیده می‌شود (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲: مراحل تشکیل استخوان.

² Osteoblast

³ Osteoclast

۴-۱ انواع متاستازهای استخوانی

متاستازهای استخوانی را به صورت استئولیتیک یا استئوبلاستیک توصیف می‌کنند [۴]. بعضاً سلول‌های سرطانی موادی را می‌سازند که سلول‌های استخوانی را فعال می‌کنند. این سلول‌ها منجر به فرسودگی و ضعیف شدن استخوان‌ها می‌شوند؛ بر اثر این فرسودگی حفره‌هایی ایجاد می‌شود که به آن ضایعات لیتیک یا استئولیتیک می‌گویند. گاهی اوقات سلول‌های سرطانی موادی را آزاد می‌کنند که بافت استخوان را سخت‌تر می‌کند، به این حالت سخت‌شدگی می‌گویند. این نواحی در استخوان که چنین پدیده‌ای در آن رخ می‌دهد به نام ضایعات بلاستیک یا استئوبلاستیک شناخته می‌شوند [۱]. سرطان‌های پستان و ریه اغلب ایجاد ضایعاتی با نمای استئولیتیک می‌کنند ولی ضایعات ناشی از سرطان پروستات ظاهر استئوبلاستیک دارند. در بسیاری از تومورها اجزای استئولیتیک و استئوبلاستیک به صورت ترکیبی نیز پدید می‌آیند [۴]. شناخت نوع متاستاز ایجاد شده به چگونگی پیشرفت آن، نحوه‌ی درمان و استفاده از داروهای مناسب کمک می‌کند.

۵-۱ محل تشکیل متاستازهای استخوانی

استخوان رایج‌ترین مکان برای انتشار سلول‌های سرطانی، بقا و رشد چنین سلول‌هایی است. متاستازها در هر استخوانی در هر قسمتی از بدن ایجاد می‌شوند اما بیشترین آن‌ها در استخوان‌های نزدیک مرکز بدن رشد می‌کنند. می‌توان گفت ستون فقرات یکی از رایج‌ترین مکان‌های تشکیل متاستاز استخوانی است. شکل ۱-۳ سلول‌های سرطانی را بر روی ستون فقرات نشان می‌دهد.



شکل ۱-۳: سلول‌های سرطانی بر روی ستون فقرات.

از دیگر نواحی رایج ایجاد متاستازهای استخوانی می‌توان به لگن، جمجمه، دنده‌ها، استخوان ران و استخوان بازو اشاره کرد. هنگامی که سرطان به استخوان‌ها و سایر نقاط بدن نفوذ کند به ندرت بهبود می‌یابد؛ اما می‌توان باعث توقف یا کاهش رشد و یا کوچک شدن آن شد. حتی اگر بهبودی امکان‌پذیر نباشد، درمان سرطان می‌تواند به زندگی طولانی و احساسی بهتر کمک کند. همچنین درمان به جلوگیری یا کنترل علائم سرطان کمک می‌کند.

۱-۶ تأثیر سلول سرطانی بر روی استخوان‌ها

از اثر این سلول‌ها بر روی استخوان‌ها می‌توان به درد، اشکال در تحرک یا بی‌حرکتی، هایپرکلسمی، شکستگی‌های پاتولوژیک^۴، اختلالات نورولوژی، اضطراب، افسردگی، کمپرسیون نخاع یا ریشه‌های عصبی، که همگی بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی اثر می‌گذارند، اشاره کرد [۴].

⁴ Pathologic Fractures

۱-۷ تشخیص متاستاز استخوانی

اگر شخصی مبتلا به سرطان است؛ متاستازهای استخوانی ممکن است قبل از اینکه علائمی از خود نشان دهند، تشخیص داده شوند. هنگامی که سرطان تشخیص داده شود، پزشک معالج دستور انجام تست‌های آزمایشگاهی و عکسبرداری از قبیل اشعه X ویا اسکن‌های استخوان را می‌دهد؛ تا پیشرفت سرطان را بررسی کند. در موارد دیگر یک علامت از قبیل درد استخوان ممکن است اولین نشانه‌ی متاستاز استخوانی باشد. نمونه‌های عکسبرداری و تست‌های دیگر می‌توانند تأییدی بر این باشند که آیا متاستاز عامل این درد است یا خیر [۱]. چند روش تشخیص متاستاز به اختصار در زیر توضیح داده شده است.

۱-۷-۱ معاینه بالینی

اولین و مهمترین گام در ارزیابی بیماران مبتلا به متاستاز استخوانی معاینه بالینی است. با لمس کردن، اغلب ناحیه درگیر به صورت تندرns نقطه‌ای^۵ که مستقیماً ناحیه‌ی استخوانی را نشان می‌دهد، قابل تشخیص می‌باشد.

۱-۷-۲ رادیو گرافی

قدیمی‌ترین و متداول‌ترین روش جهت تصویربرداری پزشکی، عکس‌برداری با اشعه‌ی ایکس است. در این روش بخشی از بدن در معرض دوز کمی از اشعه ایکس به منظور تهیه‌ی تصاویر داخلی قرار می‌گیرد. اشعه‌ی ایکس ممکن است نشانه‌ای از گسترش سرطان به استخوان را نشان دهد. در محل رشد سرطان، ممکن است استخوان از بین رفته باشد که در رادیو گرافی به صورت مناطق تیره و یا در ناحیه‌ی سرطانی استخوان‌سازی نابجایی نیز وجود داشته باشد که به صورت مناطق سفید رنگ دیده می‌شوند (شکل ۱-۴).

⁵ Point Tenderness

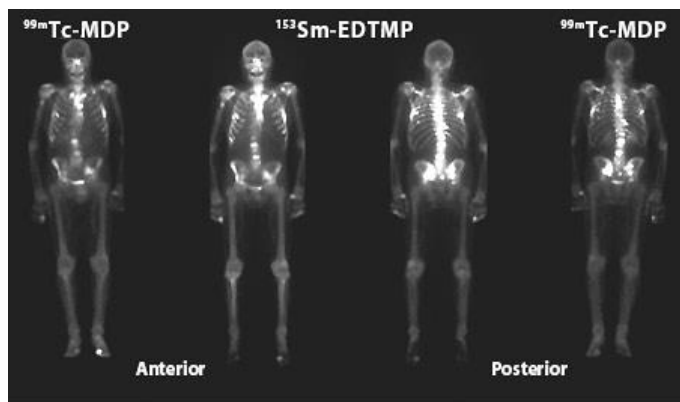
همچنین می‌توان با استفاده از اشعه‌ی ایکس شکستگی‌های استخوان را که در اثر متاستازها ضعیف شده‌اند، نشان داد.



شکل ۱-۴: تصویری از رادیوگرافی استخوان لگن که دچار متاستاز استئوبلاستیک ناشی از سرطان پروستات شده است.

۱-۷-۳ اسکن استخوان

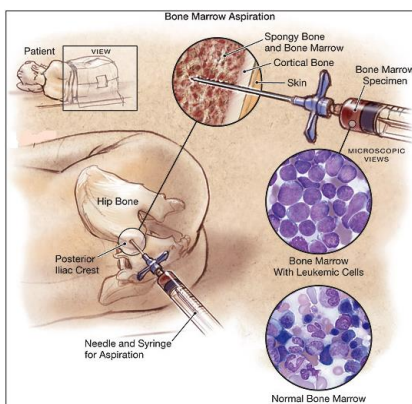
اسکن استخوان نوعی تصویربرداری هسته‌ای است که به تشخیص و پیگیری روند پیشرفت بیماری‌های مختلف استخوانی به‌ویژه بررسی سرطان‌های گسترش یافته از اندام‌های مختلف مانند پروستات و پستان به داخل استخوان کمک می‌کند. این نوع تصویربرداری انتشار تومور در تمام اسکلت را نشان می‌دهد. در مواردی که فرد دچار دردهای غیر قابل توضیح استخوانی می‌باشد که توسط رادیوگرافی مشخص نشده است، اسکن استخوان بهترین و سریعترین روش به منظور تشخیص متاستاز است. شکل ۱-۵ تصویر اسکن رادیوایزوتوپ استخوان یک بیمار از نمای جلو و پشت بدن را نشان می‌دهد. با انجام سی.تی.اسکن، ام‌آر‌آی و پت اسکن هم می‌توان سرطان گسترش یافته را ردیابی نمود.



شکل ۱-۵: تصویر اسکن رادیوایزوتوپ استخوان، نمای جلو و پشت بدن بیمار.

۱-۷-۴ بیوپسی استخوان

بیوپسی استخوان به معنای نمونه‌برداری از بافت‌هاست. در این روش تشخیصی، پزشک مقداری از بافت بدن را خارج کرده و به منظور تشخیص نوع تومور و بررسی میکروسکوپی به آزمایشگاه بافت‌شناسی یا پاتولوژی می‌فرستد. روش‌های انجام بیوپسی شامل بیوپسی با سوزن، بیوپسی بازو بیوپسی کلی است.



شکل ۱-۶: نمایی از بیوپسی استخوان لگن.

۱-۷-۵ نشانه‌گرهای تومور

برخی از سرطان‌ها مواد خاصی به نام نشانه‌گرهای تومور درون خون رها می‌سازند. افزایش سطح این نشانه‌گرها در بیماران مبتلا به این نوع سرطان‌ها ممکن است به معنای انتشار سرطان باشد، اما این روش مکان گسترش سرطان را نشان نمی‌دهد. اگر بیمار متاستاز داشته باشد، تست‌های دیگری وجود دارد که نشان می‌دهد منشأ انتشار متاستاز کجا بوده است. آنتی ژن اختصاصی پروستات^۶ نمونه‌ای از نشانه‌گر تومور است.

۱-۷-۶ تست‌های خونی

برخی از تست‌های خونی می‌توانند متاستازهای استخوانی را تشخیص دهند، تست میزان سطح کلسیم خون و تست ادرار نمونه‌هایی از این روش‌ها هستند.

۱-۸ علائم و نشانه‌های متاستاز استخوانی

شایع‌ترین علامت متاستاز استخوانی، دردی است که به تدریج پیشرفت می‌کند و نسبتاً لوکالیزه است. اگرچه در اغلب موارد درد لوکالیزه است، ولی ممکن است به سایر نواحی نیز انتشار یابد. البته هنوز مکانیزم‌های درد ناشی از متاستازهای استخوانی به‌وضوح شناسایی نشده است [۴]. از دیگر نشانه‌های متاستاز می‌توان به شکستن استخوان‌ها، فشار بر نخاع و بالا رفتن کلسیم خون اشاره کرد.

۱-۹ روش‌های درمانی

اگرچه پرتودرمانی خارجی و استفاده تدریجی از مسکن‌های مخدر به‌عنوان اصلی‌ترین روش‌های کنترل درد به‌کار برده می‌شوند اما گزینه‌های زیادی از قبیل مسکن‌های غیرمخدر، داروهای ضد التهابی غیر

⁶ Prostate_Specific Antigen

استروئیدی، هورمون درمانی، شیمی درمانی، بیس فسفونات‌ها، رادیودارو درمانی و برای درمان نیز وجود دارد. در دهه‌ی اخیر درمان با رادیودارو^۷ (RPT) به‌عنوان پرکاربردترین شیوه‌های مدیریت در هزینه‌ها و مؤثرترین روش شناخته شده است [۵].

۱-۱۰ درمان با رادیودارو

رادیوداروها جزء داروهای حاوی عناصر رادیواکتیو می‌باشند که در فرایند تشخیص یا درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها به داخل ورید تزریق می‌شوند و در نقاطی از استخوان که شامل سرطان است تجمع می‌یابد. اگر سرطان به استخوان‌های بیشتری نفوذ کند درمان با رادیودارو بهتر از پرتو درمانی خارجی عمل می‌کند. رادیوداروها به صورت تک دوز تجویز می‌شوند که می‌تواند درد حاصل از متاستاز را به مدت چند ماه کاهش دهد [۱]. در بسیاری از بیماران تکرار دوز در تسکین این درد مؤثر خواهد بود. هنگامی که این روش درمانی با شیمی درمانی ترکیب شود اثر رادیوایزوتوپ‌ها بیشتر خواهد بود [۴]. مهمترین عارضه‌ی جانبی این روش درمانی، افت تعداد سلول‌های خونی به‌ویژه گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها است. یکی دیگر از این عوارض واکنش عجیبی است که به‌جای کاهش درد، منجر به افزایش درد قبل از بهبودی می‌شود [۱]. به طور کلی این روش یک کار تیمی است و نیاز به مشارکت نزدیک جراح ارتوپد، متخصص انکولوژیست، متخصص رادیوتراپی و متخصص روانپزشکی دارد.

۱-۱۰-۱ تزریق رادیودارو

رادیودارویی که به بیمار تزریق می‌شود، باید برای مدت طولانی و لازم در ارگانهای هدف بماند، ولی نه طولانی‌تر از حد لازم تا جذب پرتو حداقل شود. مدت زمان اثر دارو بستگی به نیمه عمر فیزیکی و

⁷ Radiopharmaceutical therapy

بیولوژیکی دارد، که به وسیله‌ی فرآیندهای واپاشی فیزیکی یا متابولیکی، دارو از فعالیت نیفتاده یا از سیستم بدن خارج نشده‌است.

نیمه عمر فیزیکی نوکلئیدهای قابل استفاده در پزشکی هسته‌ای به خوبی شناخته شده‌اند، اما رفتار بیولوژیکی و پایداری مولکول در ردیاب، به خوبی مشخص نشده‌است و به فرآیند متابولیکی بدن بیمار وابسته است. داروساز باید مقادیر این پارامترها را در هنگام آزمایش‌های اولیه دارو تشخیص دهد [۶].

۱-۱۱ پس از درمان

متاستازهای استخوانی معمولاً معالجه‌پذیر نیستند، اما شاید با انجام درمان بتوان متاستازها را کوچک‌تر کرد و علائم را تخفیف داد. بیمار باید درباره علائم یا عوارض جانبی جدیدی که مشاهده می‌کند با پزشک صحبت کند. اگر بیمار از طریق مطرح کردن پرسش‌ها و یاد گرفتن مطالب بیش‌تری درباره بیماری خود و درمان آن و مراقبت نمودن از خود نقش فعالی را در بهداشت خود ایفا کند، امکان دارد سریع‌تر بهبود یابد. بیمار باید با پزشک خود درباره گزینه‌های درمانی مناسب دیگر نیز صحبت کند.

فصل دوم

رادیوداروها و ویژگی‌های آنها

۱-۲ رادیوایزوتوپ‌ها در پزشکی هسته‌ای

پیش از ساخت مواد پرتوزا مصنوعی از ویژگی‌های درمانی پرتوهای ساطع شده از $^{210}_{84}Po$ و $^{226}_{88}Re$ استفاده می‌کردند. ولی جهش بزرگ در کاربرد مواد پرتوزا در پزشکی و زیست‌شناسی هنگامی آغاز شد که مواد پرتوزا مصنوعی تولید شدند. رادیوایزوتوپ‌ها در پزشکی به‌منظور پژوهش، تشخیص و درمان به‌کار می‌روند. نزدیک به ۳۰۰۰ نوکلئید شناخته شده است که از این میان ۲۷۰۰ عدد پرتوزا و بقیه پایدار هستند.

۲-۲ عوامل موثر در تعیین رادیوایزوتوپ درمانی

۱-۲-۲ نیمه عمر

اثرات نهفته یک رادیودارو وابسته به فاکتورهایی چون نیمه عمر موثر، بیولوژیکی و فیزیکی آن است که هر یک از آن‌ها باید در تجویز دارو لحاظ شود. در نظر گرفتن یک نیمه عمر فیزیکی بهینه شامل چندین فاکتور است. اگر چه نیمه عمرهای کوتاه ممکن است اجازه تجویز مقادیر با آهنگ دوز بالاتر و تعداد دفعات بیشتری را بدهد، ولی ممکن است آسیب‌های بیشتری به سلول‌های سالم برسانند و مشکلاتی در تاریخ مصرف و به‌کارگیری به‌وجود آید. نیمه عمر ایزوتوپ باید به اندازه کافی (با توجه به نیمه عمر بیولوژیکی) طولانی باشد تا بتواند باعث نابودی یا آسیب به سلول‌های تومور در استخوان و احتمالاً برخی تخریبات سلول‌های نزدیک به سطوح جذب اطراف متاستاز استخوانی باشد.

۲-۱-۲-۱ نیمه عمر فیزیکی

نیمه عمر فیزیکی یک رادیوایزوتوپ، مدت زمانی است که فعالیت آن در اثر واپاشی به نصف اولیه اش کاهش می‌یابد. نیمه عمر یک ایزوتوپ پرتوزا مشخصه تغییرناپذیری از آن ایزوتوپ بوده و مستقل از هرگونه حالت فیزیکی و شیمیایی است.

۲-۱-۲-۲ نیمه عمر بیولوژیکی

نیمه عمر بیولوژیکی یا زیستی برابر زمانی است که نیمی از ماده‌ی پرتوزا وارد شده به بدن، با فرآیندهای زیستی بدن چون دفع با ادرار، تعریق و تنفس از بدن خارج می‌شود. معمولاً کاهش بیولوژیکی به صورت تابعی تک نمایی یا چند نمایی انجام می‌گیرد.

۲-۱-۲-۳ نیمه عمر موثر

بررسی دوز پرتوها بیشتر با به‌کارگیری نیمه عمر موثر انجام می‌گیرد. رابطه نیمه عمر فیزیکی (T_p) و بیولوژیکی (T_b)، با نیمه عمر موثر (T_e) به صورت زیر است:

$$\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_b} \quad \Rightarrow \quad T_e = \frac{T_p \times T_b}{T_p + T_b}$$

۲-۲-۲ ذرات گسیلنده

نکته قابل توجه و کاربردی رادیوداروها در درمان امراض استخوانی از جمله متاستاز استخوان این است؛ که بیشترین آسیب به بافت سرطانی و کمترین آسیب به بافت‌های سالم مجاور آن برسد. بنابراین تابش این چشمه‌های بدون حفاظ مانند رادیوداروهایی که می‌توانند به صورت وریدی یا خوراکی تجویز شوند باید به صورت متمرکز تجمع یابند و تابش‌های این رادیوداروها دارای برد کمی باشند. رادیوداروهای گسیلنده آلفا

یا بتا برای القا دوزهای تابشی بالا در منطقه مورد نظر مفید هستند. گسیل پرتوی گاما ممکن است قسمتی از فرایند واپاشی باشد. انرژی پرتوی گاما در تاثیر درمانی رادیوداروها مشارکت کمی دارد و پرتوگیری تابشی به دیگر اندام‌های فرد و خانواده را افزایش خواهد داد. اگر چه ممکن است گاماها برای تصویربرداری دو بعدی از نحوه توزیع رادیودارو در بافت بیمار نیز مفید باشد.

۲-۳ رادیوایزوتوپ‌ها و رادیوداروها

بسیاری از عناصر شیمیایی دارای ایزوتوپهای مختلف هستند. وقتی ترکیبی از نوترون‌ها و پروتون‌ها به وجود آید که قبلاً در طبیعت وجود نداشته‌اند، این محصول مصنوعی خواهد بود و غیر پایدار است و به آن ایزوتوپ رادیو اکتیو یا رادیوایزوتوپ نامیده می‌شود. همچنین بسیاری از ایزوتوپ‌های طبیعی غیر پایدار، از واپاشی بسیار طولانی اورانیوم و توریوم ناشی می‌شود. هم‌اکنون ۲۰۰ رادیوایزوتوپ در حال استفاده است که برخی از آن‌ها باید به طور مصنوعی تولید شوند. رادیوایزوتوپ‌ها را می‌توان به روش‌های گوناگونی تولید کرد. البته غالباً بوسیله‌ی گیراندازی نوترون در راکتور بدست می‌آیند؛ و برخی نیز توسط سیکلوترون تولید می‌شوند که در این روش پروتون به هسته القا شده و هسته دارای پروتون اضافی می‌شود. هسته‌های رادیوایزوتوپ معمولاً با انتشار ذرات آلفا یا بتا به حالت پایدار می‌رسند که می‌تواند با انتشار اشعه گاما همراه باشد، به این فرایند واپاشی رادیواکتیو می‌گویند. رادیوایزوتوپ‌هایی که در پرتو پزشکی به کار می‌روند، رادیو دارو نام دارند. یک رادیودارو شامل یک رادیوایزوتوپ است که با یک ماده‌ی بیولوژیکی مناسب همراه شده است [۶].

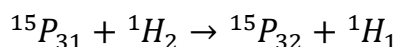
۲-۴ کاربرد رادیوداروها برای کاهش درد ناشی از متاستاز استخوان

رادیوتراپی در تسکین متاستازهای استخوانی موثر است و در ۸۰٪-۹۰٪ بیماران باعث رفع نسبی درد و در ۵۰٪ بیماران باعث تسکین کامل درد می‌شود. ایزوتوپ‌های رادیواکتیوی که اشعه‌ی بتا را انتشار می‌دهند؛ این امکان را می‌دهند که درمان به نواحی که در آن رادیودارو تجمع می‌یابد، محدود شود و از طرف دیگر عوارض جانبی درمان به حداقل برسد. می‌توان از دیگر روش‌های درمانی مانند پرتودرمانی خارجی و یا شیمی‌درمانی در کنار رادیوداروها استفاده کرد. نکته‌ی مهم آنست که درمان با بی‌فسفونات‌ها را نباید همزمان با رادیوداروها تجویز کرد. چرا که باعث کاهش کارایی هر دو دارو می‌شوند. رادیوداروهایی که عمدتاً استفاده می‌شوند شامل فسفر-۳۲ (^{32}P)، استرانسیوم-۸۹ (^{89}Sr)، ساماریوم-۱۵۳ (^{153}Sm) و قلع- ^{117m}Sn می‌باشند. رنیوم-۱۸۶ (^{186}Re) و رنیوم-۱۸۸ (^{188}Re) جزء محصولات جدید برای این هدف محسوب می‌شوند. رادیوداروها، به‌ویژه استرانسیوم-۸۹ و ساماریوم-۱۵۳ به منظور رفع درد بیماران با متاستازهای استخوانی انتشار یافته مورد استفاده قرار می‌گیرند. این روش درمان بیشتر برای متاستازهایی که جزء استئوبلاستیک دارند، کاربرد دارد. پاسخ به درمان به چندین عامل بستگی دارد که شامل جنس، هیستولوژی و محل تومور اولیه، وضعیت عملکردی بیمار، نوع ضایعه (استئولیتیک یا استئوبلاستیک)، محل متاستاز، مکان تحمل کننده یا غیرتحمل کننده‌ی وزن، وسعت بیماری، تعداد مکان‌های دردناک و شدت درد قبل از درمان است. کارایی و موثر بودن درمان همچنین به هدف اجرای درمان، یعنی تسکین درد، پیشگیری از شکستگی پاتولوژیک، اجتناب از درمان‌های بعدی یا کنترل موضع بیماری نیز وابسته است. برای هر یک از این اهداف، دوز مورد نیاز و حجم مناسب درمانی متفاوت است.

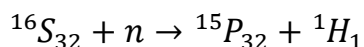
۲-۵ مروری بر خواص فیزیکی و درمانی رادیوایزوتوپ‌های مهم

۲-۵-۱ فسفر-۳۲

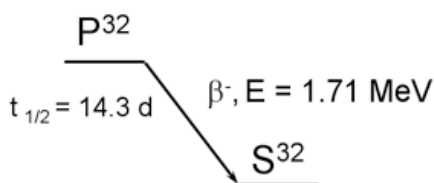
^{32}P اولین رادیونوکلئیدی است که بیش از ۵۰ سال پیش برای درمان متاستازهای استخوانی تولید و مورد استفاده قرار گرفت و جزو اولین رادیوایزوتوپ‌هایی است که به منظور اهداف پژوهشی درمانی در سیکلوترون تهیه شد. این رادیونوکلئید توسط تابش فسفر قرمز ($^{15}P_{31}$) با دوترون (1H_2) تولید می‌شود.



امروزه با پیشرفت راکتورهای هسته‌ای، رادیو فسفر عمدتاً از طریق بمباران سولفور ($^{16}S_{32}$) با نوترون‌های سریع تولید می‌شود:



^{32}P با گسیل بتای منفی با نیمه عمر ۱۴/۳ روز و بیشینه انرژی 1.71 MeV و انرژی متوسط 0.695 MeV مطابق الگوی شکل ۲-۱ واپاشی می‌کند.



شکل ۲-۱: نمایی از گذار فسفر-۳۲ به سولفور-۳۲.

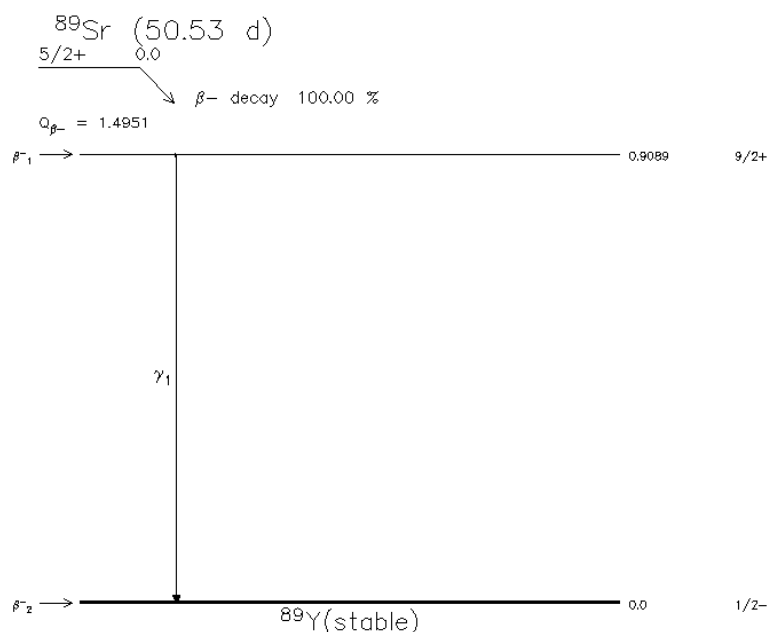
متوسط و بیشینه برد آن در بافت نرم به ترتیب 3 mm و 8 mm است. این رادیونوکلئید در شکل‌های شیمیایی مختلف از قبیل سدیم اورتوفسفات (Na_2HPO_4)، پلی‌متافسفات ($Na_6O_{18}P_6$)، پیروفسفات (P_2O_7) و هیدروکسی اتیلی دین دی فسفات ($HEDP$) تولید می‌شود. این رادیودارو به صورت تزریق

وریدی یا به شکل خوراکی تجویز می‌شود. هنگامیکه این رادیودارو وارد بدن می‌شود، ابتدا با فسفات بدن مخلوط شده و به طور یکنواخت در مدت تقریباً ۳ روز در بدن توزیع می‌شود. در استخوان، فسفر به عنوان یک ماده غیرآلی با ماتریس هیدروکسی پاتیت ترکیب می‌شود و در بافت نرم و در مغز استخوان توزیع فسفر عمدتاً درون یاخته‌ای است. جذب در ناحیه‌هایی که دچار متاستاز شده‌اند نسبت به بافت سالم بیشتر است. قسمت اعظم فسفر جذب شده توسط بدن از طریق کلیه‌ها دفع شده و فقط مقدار کمی از آن توسط عرق و مدفوع خارج می‌شود [۶-۸].

۲-۵-۲ استرانسیوم-۸۹

^{89}Sr رایج‌ترین رادیو نوکلئیدی است که برای درمان متاستازهای استخوانی به کار برده می‌شود و اولین رادیو نوکلئیدی است که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده امریکا^۸ تایید شده است. در حال حاضر دو روش اصلی برای تولید این رادیو نوکلئید وجود دارد. روش اول شامل قرار گرفتن یک هدف بسیار غنی از ^{88}Sr در معرض تابش نوترون‌ها با توجه به واکنش $^{88}\text{Sr}(n, \gamma)^{89}\text{Sr}$ است و روش دوم بر اساس واکنش آستانه با انتشار ذرات باردار در راکتورهای سریع با توجه به واکنش $^{89}\text{Sr}(n, p)^{89}\text{Y}$ می‌باشد. ^{89}Sr دارای نیمه عمر فیزیکی ۵۰/۵ روز و با گسیل بتای خالص با بیشینه انرژی $1/46 \text{ MeV}$ به ^{89}Y پایدار تبدیل می‌شود (شکل ۲-۲).

⁸ US Food and Drug Administration

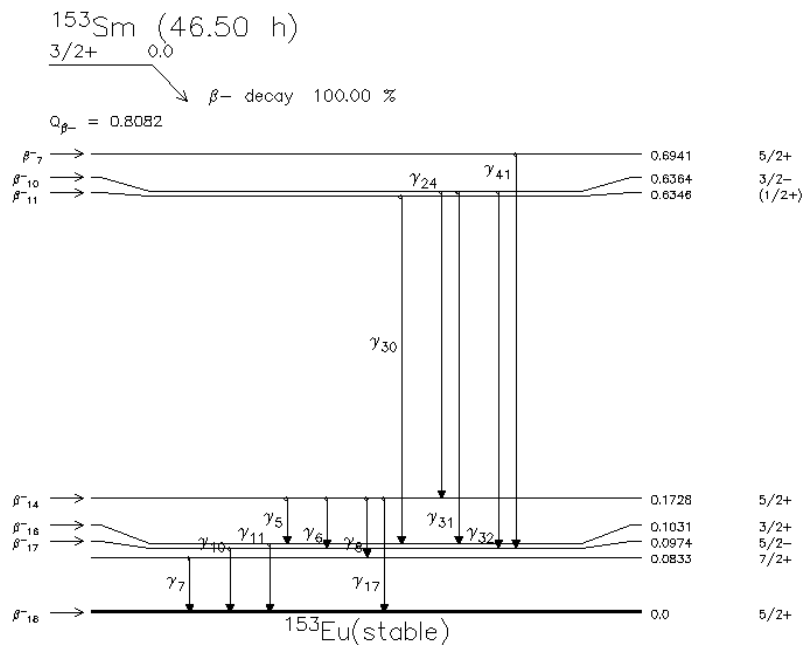


شکل ۲-۲: نمایی از گذار استرانسیوم-۸۹ به ایتريوم-۸۹.

بیشینه و متوسط برد نفوذ آن در بافت نرم به ترتیب $6/7\text{ mm}$ و $2/4\text{ mm}$ است. این رادیونوکلئید معمولاً به صورت نمک کلرید $^{89}\text{SrCl}_2$ مورد استفاده قرار می‌گیرد. ^{89}Sr از لحاظ بیولوژیکی شبیه کلسیم رفتار می‌کند. و پس از تزریق داخل وریدی این عنصر در بخشی از فعالیت اوستئوبلاستیکی در استخوان تجمع می‌کند و با هیدروکسی پاتیت در استخوان ترکیب می‌شود. جذب در ناحیه‌هایی که دچار متاستاز شده‌اند نسبت به بافت سالم چندین برابر بیشتر است. از استرانسیومی که در استخوان متمرکز نمی‌شود حدود 80% از طریق کلیه‌ها و حدود 20% از طریق دستگاه گوارش دفع می‌شود [۸-۹].

۲-۵-۳ ساماریوم-۱۵۳

^{153}Sm یکی از ایزوتوپ‌های عنصر ساماریوم با نیمه عمر فیزیکی $1/9$ روز است که با گسیل بتا واپاشی می‌کند و به عنصر ایزوتوپ ^{153}Eu تبدیل می‌شود که پایدار است (شکل ۱). این ایزوتوپ سه نوع ذره بتا با انرژی‌های مختلف گسیل می‌کند که دارای انرژی بیشینه 0.64 MeV (0.30%) و 0.71 MeV (0.49%) و 0.81 MeV (0.20%) می‌باشد. دارای برد متوسط 0.6 mm و برد بیشینه 3 mm در آب و بافت نرم است. همچنین این ایزوتوپ پرتوهای گامایی گسیل می‌کند که مهم‌ترین آن‌ها گامایی با انرژی 103 keV است که برای تصویربرداری توزیع رادیودارو مناسب است.



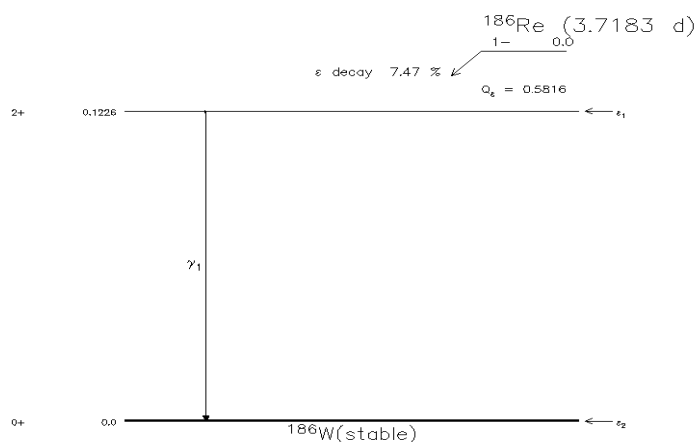
شکل ۲-۳: نمایی از گذار ساماریوم-۱۵۳ به ایزوتوپ-۱۵۳.

^{153}Sm توسط پرتو دهی Sm_2O_3 طبیعی و یا از پرتو دهی $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$ غنی شده با نوترون‌های گرمایی در راکتور تولید می‌شود که با اتیلن دی‌آمین تترا متیلن فسفات اسید ترکیب شده و به شکل

$^{153}Sm - EDTMP$ به عنوان یک رادیوداروی موثر در کاهش درد ناشی از متاستاز استفاده می‌شود. این فسفونات در بخشی از فعالیت اوستئوبلاستیکی در اسکلت تجمع می‌کند. متاستاز استخوانی حدود ۵ برابر بیشتر از بافت استخوانی سالم ساماریوم را جذب می‌کند در نتیجه سلول‌های بدخیم بیشتر در معرض تابش قرار می‌گیرند. پس از تزریق وریدی کمتر از ۱٪ در خون به مدت ۵ ساعت و حدود ۶۵٪ مقدار این رادیودارو در اسکلت باقی می‌ماند و تقریباً پس از ۶ ساعت از طریق ادرار به‌طور کامل دفع می‌شود [۸-۱۰].

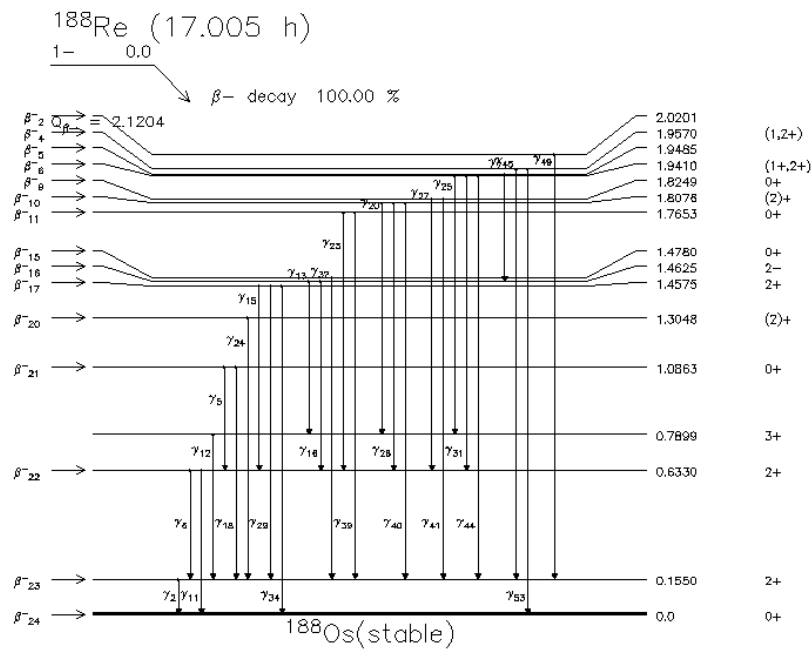
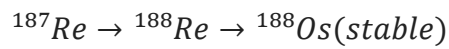
۲-۵-۴ ایزوتوپ‌های رنیوم

^{186}Re نشاندار هیدروکسی‌لیدنس دی فسفونات ($^{186}Re - HEDP / ^{186}Re - (Sn)HEDP$ یا اتیدرونات) و ^{188}Re جزء رادیوداروهای تحقیقاتی برای تسکین درد استخوان هستند. $HEDP$ شدیداً جذب هیدروکسی‌پاتیت می‌شود. در داخل بدن به‌طور قابل ملاحظه‌ای بر روی ضایعات استخوانی متاستاتیک و اولیه متمرکز می‌شود. در حال حاضر ^{186}Re از تابش نوترون ^{185}Re با فعالیت کم خاصی در دسترس است. فعالیت بالای این رادیونوکلئید را می‌توان با بمباران هدف تنگستن غنی شده با پروتون با توجه به واکنش $^{186}W(p, n)^{186}Re$ تولید کرد (شکل ۲-۴).



شکل ۲-۴: نمایی از گذار رنیوم-۱۸۶ به تنگستن-۱۸۶.

^{186}Re دارای نیمه عمر فیزیکی $3/7$ روز است و گسیلنده‌ی ذره‌ی بتا با بیشینه انرژی $1/46 \text{ MeV}$ و انرژی متوسط $0/349 \text{ MeV}$ که متوسط محدوده نفوذ آن در بافت نرم $1/1 \text{ mm}$ می‌باشد. انرژی بالای ^{188}Re با مقدار $2/12 \text{ MeV}$ ، پتانسیل کشتن سلول‌های توموری را دارد. جذب بالا در استخوان سه ساعت بعد از تزریق وریدی اتفاق می‌افتد و ۲۴ ساعت پس از تزریق توسط کلیه‌ها دفع می‌شود. ^{188}Re به دلیل ویژگی‌های فیزیکی و تولید آن توسط یک ژنراتور $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ بسیار پر اهمیت است (شکل ۲-۵).



شکل ۲-۵: نمایی از گذار رنیوم-۱۸۸ به اسمیوم-۱۸۸.

تولید رنیوم توسط دو واکنش در راکتور هسته‌ای صورت می‌گیرد. این رادیونوکلئید با لیگاندهای دی‌فسفات از قبیل *HEDP* ترکیب شده است. پس از تزریق، متوسط نیمه عمر بیولوژیکی در استخوان حدود ۱۶ است و حدود ۴۰٪ فعالیت دریافت شده از طریق ادرار طی ۸ ساعت از بدن دفع می‌گردد. متداول ترین کاربرد این رادیودارو برای درمان متاستازهای استخوانی ناشی از سرطان پستان و پروستات است [۵-۸].

فصل سوم

مروری بر کد شبیه‌سازی *MCNP*

مقدمه

روش مونت کارلو یک الگوریتم محاسباتی برای حل مسائل مربوط به شبیه‌سازی سیستم‌های فیزیکی، ریاضیاتی، اقتصادی و ... به وسیله نمونه برداری تصادفی است. این روش فرآیندی احتمالی است که ایده اصلی آن بدین صورت است که یک نمونه آماری که با مسئله مورد نظر توافق داشته باشد شبیه‌سازی شود و با دقت خود مسئله شبیه‌سازی شود. در مونت کارلو حل مسائل به وسیله شبیه‌سازی ذرات منفرد که سپس رفتار میانگین را استنتاج می‌کند، بدست می‌آید. این روش به این صورت است که تاریخچه هر ذره از زمان تولد تا مرگ در هندسه دلخواه و اندرکنش‌هایی که صورت می‌گیرد، دنبال می‌شود. همچنین فرآیند برای تعداد زیادی از ذرات چشمه برای کسب نتیجه‌ای مطمئن از نظر آماری اجرا می‌شود و برنامه، رفتار متوسط ذرات شبیه‌سازی شده را ثبت می‌کند. تعداد زیاد محاسبات و در نتیجه زمان اجرای بالا از معایب این روش محاسباتی به شمار می‌آید. از مزایای این روش می‌توان به حل مسائل نسبتاً پیچیده اشاره کرد.

۳-۱ آشنایی با کد شبیه‌سازی MCNP

کد MCNP یک کد چند منظوره به منظور ترابرد تعداد زیادی از انواع ذرات در گستره وسیعی از انرژی‌ها در آزمایشگاه ملی لوس آلاموس آمریکا طراحی شده است. برنامه‌های اولیه MCNP برای شبیه‌سازی ترابرد نوترون، فوتون، الکترون، ترابرد جفت شده‌ی نوترون/فوتون/الکترون، نوترون/فوتون، فوتون/الکترون و الکترون/فوتون تنظیم شده است که بازه انرژی آن برای نوترون‌ها 10^{-11} MeV تا 20 MeV و برای فوتون‌ها و الکترون‌ها 1 keV تا 1 GeV می‌باشد. MCNPX نسخه تعمیم یافته‌ای است که محاسبات مربوط به ترابرد ذرات دیگری را مانند پروتون و آلفا انجام می‌دهد. همچنین مدل‌های شبیه‌سازی فیزیکی اضافی و به روز کردن کتابخانه‌های سطح مقطع از مزایای این نسل از کد شبیه‌سازی می‌-

باشد [۱۱-۱۳]. در این پایان نامه برای نوشت برنامه‌ها و محاسبات از نسخه *MCNPX 2.6.0* استفاده شده است.

۲-۳ فایل ورودی *MCNPX*

برای استفاده از کد *MCNPX* کاربر باید یک فایل ورودی در محیط *Textpad* یا *Notepad* بنویسد که شامل کارت سلول، کارت سطح و کارت داده می‌باشد. اکثر فیزیکدانان هسته‌ای با این کد آشنایی دارند. ساختار کلی فایل ورودی به اختصار در زیر توضیح داده شده است.

(۱) در سطر اول می‌توان عنوان یا توضیحی درباره برنامه نوشت.

(۲) کارت سلول

در این کارت مشخصات مربوط به حجم‌های در نظر گرفته اعم از شماره سلول، شماره ماده‌ای که سلول با آن پر شده، چگالی ماده و شماره سطوحی که سلول را در برگرفته است.

(۳) سطر خالی به معنای اتمام کارت سلول

(۴) کارت سطح

در این کارت تمامی سطوح از جمله کره، استوانه، مخروط، بیضی‌گون و ... که یک سلول با آن مشخص شده است تعریف می‌شود. کارت سطح شامل شماره سطح، نوع سطح موردنظر و مختصات سطح می‌باشد.

(۵) سطر خالی به معنای اتمام کارت سطح

(۶) کارت داده

در کارت داده ورودی‌های زیادی اعم از ویژگی‌های چشمه، مواد به کار رفته در کد، تالی و ... وجود دارد که در زیر به آن‌ها اشاره می‌کنیم.

۱-۶) کارت چشمه (*Sdef*)

در این کارت ویژگی‌های چشمه از قبیل مکان یا مختصات چشمه، نوع ذره، انرژی و ... تعریف می‌شود

۲-۶) کارت ماده (*Mn*)

در این کارت مواد تشکیل دهنده‌ی هر سلول که شامل شماره ماده، کد عنصر و فراوانی عنصر است را مشخص می‌شود.

۳-۶) کارت نوع ذره (*Mode*)

نوع ذره‌ای که ترابرد آن مهم است در این کارت مشخص می‌شود.

۴-۶) کارت اهمیت (*Imp*)

در این کارت اهمیت سلول‌ها از نظر ترابرد تعریف می‌شود. سلول‌هایی که از لحاظ ترابرد ذره اهمیت دارند عدد ۱ و آن‌هایی که ترابرد ذره در آن اهمیت ندارد عدد صفر گذاشته می‌شود.

۵-۶) کارت تالی (*Fn*)

در این کارت نوع خروجی موردنظر از جمله محاسبه جریان سطحی، شار، انرژی ذخیره شده، ارتفاع پالس و ... وارد می‌شود. مش تالی^۹ نیز برای سلول‌های شبکه بندی شده به کار می‌رود که متناسب با نوع مش تالی کمیت مورد نظر در خروجی را نمایش می‌دهد. در این پایان نامه از مش تالی استفاده شده است که در قسمت دیگر توضیحات بیشتری درباره آن آورده شده است.

۶-۶) قطع کننده برنامه (*Ctme, Nps*)

Nps مبتنی بر تعداد ذره ترابرد شده و *Ctme* مبتنی بر مدت زمان اجرا است.

⁹ Mesh Tally

۳-۳ مش تالی (TMesh)

مش تالی یک روش محاسبه شار ذرات، دوز و ... در بخش خاصی از سلول مورد نظر برای هندسه مکعبی، استوانه‌ای و کروی شبکه بندی شده می‌باشد. شکل کلی این کارت به صورت زیر است.

TMESH

(R,C,S)MESH n

CORA n

CORB n

CORC n

ENDMD

در عبارت دوم حرف *R* مربوط به مختصات دکارتی و شبکه بندی شده مکعبی است. حرف *C* مربوط به مختصه استوانه‌ای و حرف *S* مربوط به مختصه کروی می‌باشد. *n* نوع خروجی از جمله شار، جریان، انرژی توزیع شده متناسب با شماره ۱، داده‌های مربوط به چشمه نقطه‌ای، مسائل حفاظ گذاری متناسب با شماره ۲، انرژی ذخیره شده از تمام ذرات در حجم واحد متناسب با شماره ۳ و ثبت تالی مسیر همگی آشکارسازهایی که در ورودی برای هر نوع ذره تعریف شده است متناسب با شماره ۴ می‌باشد. عبارات سوم تا پنجم نیز مربوط به محورهای مختصات است.

تذکر: شماره مش تالی‌هایی که استفاده می‌شود نباید با تالی‌های اصلی مساله یکی باشد. به این منظور می‌توان از اعدادی که رقم آخرشان متناسب با نوع تالی است استفاده کرد.

۳-۴ پردازش نتایج مش تالی

فایل خروجی مش تالی را به صورت *Mdata* ذخیره می‌شود. به دلیل این که فایل *Mdata* قابل خواندن نیست باید آن را با برنامه *Gridconv* به فایل خروجی قابل خواندن تبدیل کرد که این فایل را به ورودی مناسب برای برنامه‌های *TECPLOT* یا *GNU PLOT* یا *IDL* یا *PAW* تبدیل می‌کند. این فایل شامل تالی خواسته شده در هر مش یا سلول ریز و خطای نسبی است [۱۴].

فصل چهارم

شبیه‌سازی و بررسی نتایج توزیع دوز رادیوایزوتوپ‌های

^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P

۴-۱ هندسه مسئله

۴-۱-۱ آناتومی ناحیه لگن

پلوپس یا لگن یک ساختمان حلقوی شکل است که در پایین تنه قرار گرفته ارتباط اندام‌های تحتانی را با تنه برقرار می‌کند. لگن از بالا به ستون فقرات و در پایین به استخوانهای ران مفصل می‌شود. وظیفه لگن در واقع انتقال نیروهای وزن از تنه به هردو اندام‌های تحتانی است. همچنین در موقع نشستن، نیروی وزن تنه مستقیماً از طریق لگن به زمین وارد می‌شود. لگن همچنین حاوی ارگان‌های گوارشی و تولید مثل بوده و عروق و اعصاب مهمی از آن عبور کرده و از تنه به اندام‌های تحتانی می‌روند. شکل ۴-۱ تصویری از لگن و اجزای درونی آن را نشان می‌دهد.



شکل ۴-۱: نمایی از لگن و محتویات درونی آن.

پلوپس از سه استخوان تشکیل شده است. دو استخوان کاملاً هم‌شکل ولی قرینه و به شکل نیم‌دایره به نام استخوان‌های بی‌نام^{۱۰} در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند تا قسمت اعظم این ساختمان حلقوی را تشکیل دهند.

¹⁰ Innominate bone

این دو استخوان در قسمت جلو به یکدیگر نزدیک شده و یک مفصل را تشکیل می‌دهند که به آن سمفیز پوبیس^{۱۱} می‌گویند [۱۵].

۴-۱-۲ آناتومی مثانه

مثانه، کیسه‌های عضلانی است که در بخش قدامی حفره‌ی لگن قرار گرفته و محل نگهداری یا ذخیره‌ی موقتی ادرار می‌باشد. مثانه، هنگام خالی بودن کاملاً در لگن جای دارد؛ اما وقتی کاملاً پر شود، سطح قدامی آن در حدود 5 cm بالاتر از سمفیز پوبیس و گاهی تا حد ناف نیز کشیده می‌شود. زمانی که حجم ادرار به مقدار معینی برسد، ادرار از طریق رفلکس دفع ادرار، از طریق پیشابراه به خارج هدایت می‌شود. مثانه‌ی خالی، به شکل هرم چهار وجهی و مثانه‌ی پر، به شکل بیضوی می‌باشد. اندازه، شکل و موقعیت مثانه، بر حسب سن و حجم ادرار موجود در آن، متغیر می‌باشد. در نوزادان، مثانه در سطح بالاتری قرار می‌گیرد و به درون شکم برآمده می‌شود؛ سپس به مرور زمان که لگن بزرگ می‌شود، مثانه به تدریج به سمت پایین می‌آید و تبدیل به یک ارگان لگنی می‌شود [۱۶].

۴-۱-۳ آناتومی رحم

رحم یا زهدان مانند یک گلابی وارونه در محوطه لگن قرار دارد و حدود $7/5\text{ cm}$ طول، 5 cm عرض و $2/5\text{ cm}$ ضخامت دارد. کارکرد اصلی آن نگهداری و تغذیه جنین در حال رشد در طی حاملگی است [۱۶].

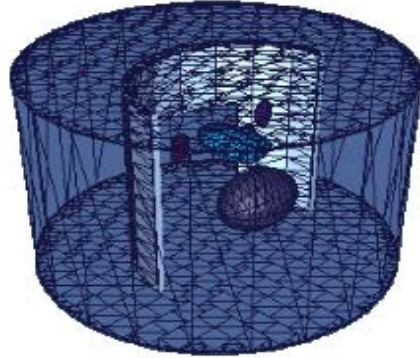
¹¹ Pubic Symphysis

۴-۱-۴ آناتومی تخمدان

تخمدان‌ها مجاور دیواره خارجی لگن پایین‌تر از ورودی لگن قرار دارند. تخمدان‌ها شبیه و به اندازه یک بادام می‌باشند که حدود 3 cm طول، 5 cm ضخامت و 1 cm پهنا دارند و به وسیله رباط آویزان کننده تخمدان به دیواره پشتی لگن متصل هستند و به صورت عمودی قرار گرفته‌اند و دارای یک انتهای فوقانی و یک انتهای تحتانی، دو لبه قدامی و یک لبه خلفی هستند. همچنین دارای دو سطح داخلی (به طرف رحم) و خارجی (به طرف جداره خارجی لگن) هستند. تخمدان‌ها دارای دو وظیفه اصلی تولید سلول جنسی ماده (تخمک) و سنتز و ترشح هورمون‌های جنسی استروژن و پروژستین هستند [۱۶].

۴-۱-۵ فایل ورودی MCNPX در این پژوهش

در این پژوهش با شبیه‌سازی فانتوم لگن یک زن بالغ و محتویات آن و استفاده از رادیوداروهای نامبرده در فصل دوم به عنوان چشمه، می‌خواهیم دوز ذخیره شده در هرکدام از بافت‌های مدل را محاسبه کنیم. در این پژوهش ناحیه استخوانی لگن، مثانه، رحم و هریک از تخمدان‌های راست و چپ را با استفاده از کد *MCNPX* شبیه‌سازی کرده‌ایم. اندازه‌های فانتوم لگن و محتویات آن را با استفاده از فانتوم نوشته شده *MIRD - UF - REVISED* بدست آمده است؛ که در حال حاضر جز کامل‌ترین فانتوم‌های شبیه‌سازی شده از بدن انسان است. فانتوم لگن را به صورت بخشی از دو استوانه‌ی بیضی‌گون غیر هم‌مرکز با ضرایب $a_1 = 11/3$ ، $b_1 = 11/3$ ، $a_2 = 12$ و $b_2 = 12$ شبیه‌سازی شده است؛ که ارتفاع استوانه‌ها 22 cm است. همچنین برای شبیه‌سازی مثانه، رحم و تخمدان‌ها از هندسه‌ی بیضی به ترتیب با ضرایب $a = 4/958$ ، $b = 3/458$ ، $c = 3/458$ و $a = 2/62$ ، $b = 5/22$ ، $c = 1/57$ و $a = 1$ ، $b = 0/5$ ، $c = 2$ استفاده شده است. بافت نرم اطراف لگن، استوانه‌ای به ارتفاع 24 cm و شعاع 20 cm می‌باشد شکل (۴-۲).



شکل ۴-۲: فانتوم مورد استفاده در فرآیند شبیه‌سازی.

در این پایان‌نامه چشمه با استفاده از کوکی کاتر^{۱۲} بر روی بافت استخوانی و به شعاع 7 cm تعریف شده است. به منظور محاسبه دوز ناشی از هر رادیودارو، فایل مربوط به طیف بتا و گامای رادیوایزوتوپ‌های مربوطه را با مش تالی نوع ۱ نوشته و فانتوم مورد نظر را مش بندی ریز نموده‌ایم.

فانتوم لگن را در راستای X به ۷۰ قسمت، در راستای Y به ۵۰ قسمت و در راستای Z به ۷۰ قسمت تقسیم کرده و برنامه را برای فایل گامای هر رادیوایزوتوپ با $NPS = 20000000$ و برای فایل بتای هر رادیوایزوتوپ با $NPS = 100000000$ اجرا و فایل خروجی را به صورت $Mdata$ دریافت کرده‌ایم. به دلیل اینکه فایل باینری $Mdata$ قابل خواندن نیست آن را با برنامه $Gridconv$ به فایل خروجی قابل خواندن تبدیل نموده‌ایم. این فایل شامل دوز برای هر بازه انرژی و خطای نسبی است.

¹² Cookie Cutter

داده‌ها و درصد جرمی مربوط به مواد تشکیل دهنده‌ی بافت استخوانی، بافت نرم، مثانه، رحم و تخمدان‌ها همگی از *ICRP* و *ICRU* گرفته شده‌اند. چگالی بافت استخوانی $1/4 \text{ g/cm}^3$ ، بافت نرم $1/0.3 \text{ g/cm}^3$ ، مثانه $1/0.4 \text{ g/cm}^3$ ، رحم $1/0.2 \text{ g/cm}^3$ و تخمدان‌ها $1/0.5 \text{ g/cm}^3$ می‌باشد. داده‌های درصد جرمی عناصر تشکیل‌دهنده‌ی بافت‌های فوق در جدول ۴-۱ درج شده است.

۲-۴ مشخصات طیف بتا و گامای ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P

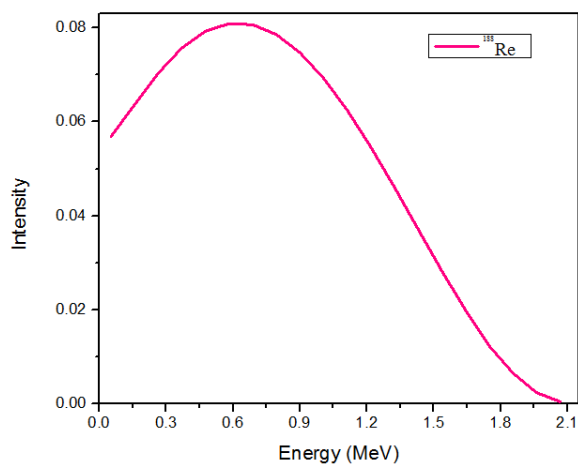
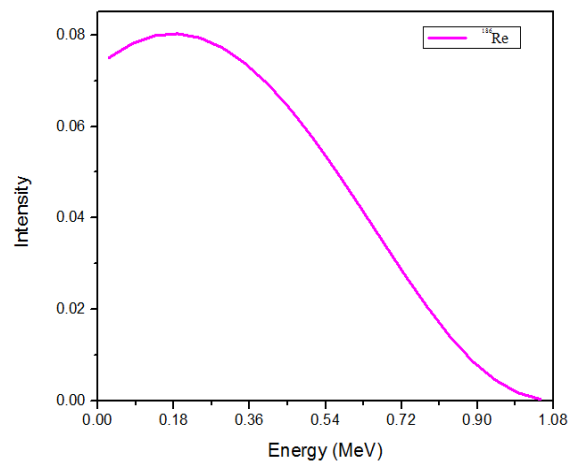
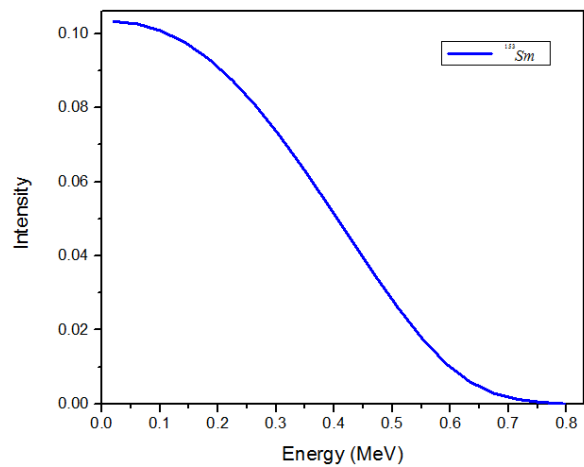
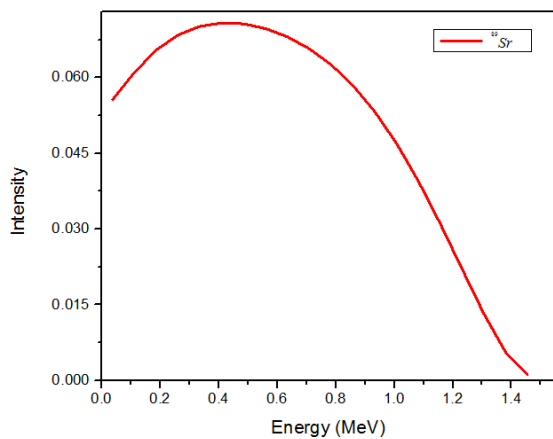
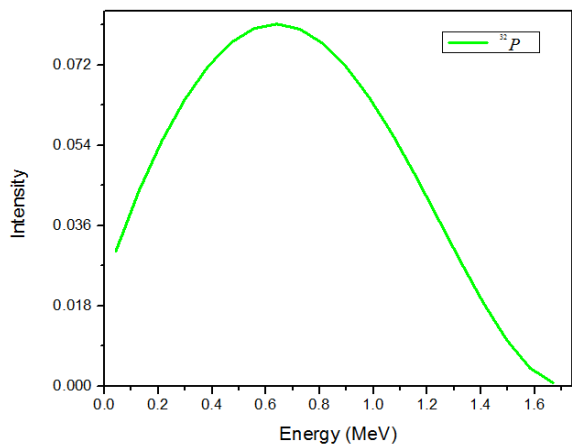
نمودارهایی شکل ۴-۳ و ۴-۴ طیفهای بتا و گامای پنج رادیوایزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P نشان می‌دهد [۱۷]. همچنین بیشینه انرژی و بیشینه نفوذ در بافت نرم هر یک از رادیوایزوتوپ‌های فوق در جدول ۲-۴ درج شده است [۹]. از میان رادیوایزوتوپ‌های فوق، تنها ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm گاما تابش می‌کنند.

جدول ۴-۱: درصد جرمی عناصر تشکیل دهنده‌ی بافت‌های مورد استفاده در فانتوم لگن.

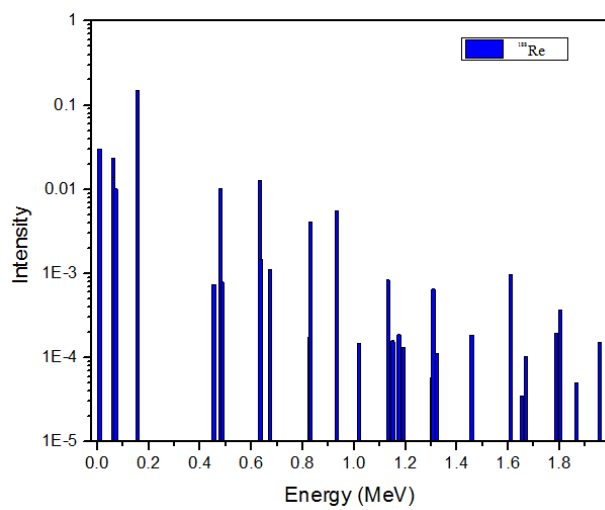
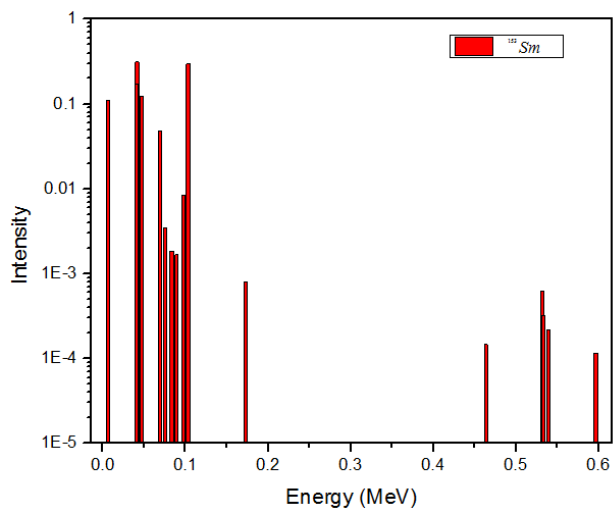
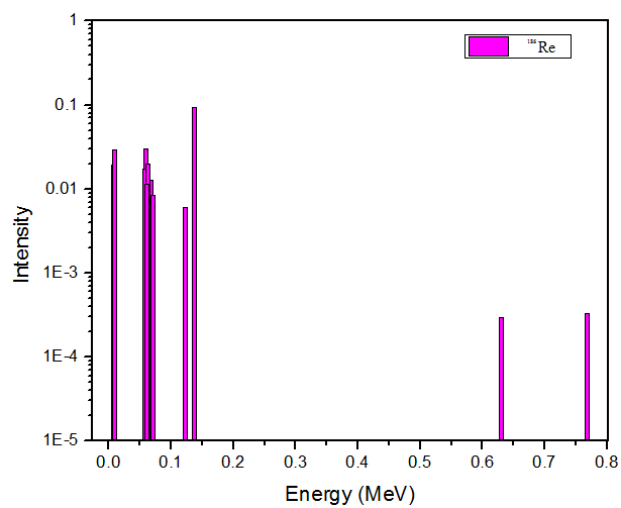
بافت نرم	تخم‌دان	رحم	مثانه	بافت استخوانی	عنصر
۱۰/۵	۱۰/۵	۱۰/۶	۱۰/۵	۷/۳۳۷	هیدروژن
۲۵/۶	۹/۳	۳۱/۵	۹/۶	۲۵/۴۷۵	کربن
۲/۷	۲/۴	۲/۴	۲/۶	۳۰/۵۷	نیتروژن
۶۰/۲	۷۶/۸	۵۴/۷	۷۶/۱	۴۷/۸۹۲	اکسیژن
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰۲۵	فلوئور
۰/۱	۰/۲	۰/۱	۰/۲	۰/۳۲۶	سدیم
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۱۱۲	منیزیم
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰۰۲	سیلیسیوم
۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۵/۰۹۵	فسفر
۰/۳	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۱۷/۳	گوگرد
۰/۲	۰/۲	۰/۱	۰/۳	۱۴/۳	کلر
۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۳	۱۵/۳	پتاسیم
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۱۰/۱۹۰	کلسیم
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰۰۸	آهن
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰۰۵	روی
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰۰۲	روبیديوم
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰۰۳	استرانتیوم
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۱/۰۰	سرب

جدول ۴-۲: مشخصات فیزیکی رادیوایزوتوپ‌های درمانی به منظور کاهش و تسکین درد متاستازهای استخوانی.

نغوذ در بافت بیشینه/متوسط (mm)	انرژی گاما (KeV)	بیشینه انرژی بتا (MeV)	نیمه‌عمر (روز)	استاندارد دوز	رادیودارو
۲.۸	ندارد	۱/۷۱	۱۴/۳	۵-۱۰ mCi	فسفر-۳۲ فسفات
۲/۴.۶	۹۱۰ (۰/۰۱٪)	۱/۴۶	۵۰/۵	۴ mCi	استرانتیوم-۸۹ کلراید
۰/۶.۲/۵	۱۰۳ (۲۸٪)	۰/۸۱	۱/۹	۱ mCi/kg	ساماریوم-۱۵۳ لکسیدرونام
۱/۱.۴/۵	۱۳۷ (۹٪)	۱/۰۷	۲/۸	۳۷ mCi/kg	رنیوم-۱۸۶ اچ ای دی پی
۲/۱.۱۰/۴	۱۵۵ (۱۵٪)	۲/۱۲	۰/۷	۲۰-۱۱۸ mCi	رنیوم-۱۸۸



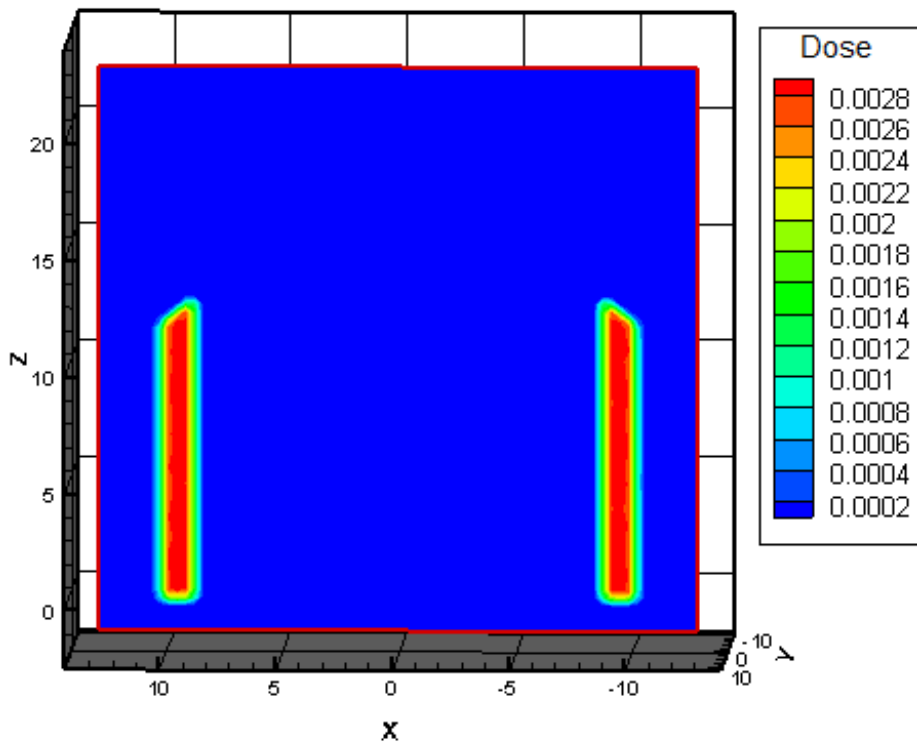
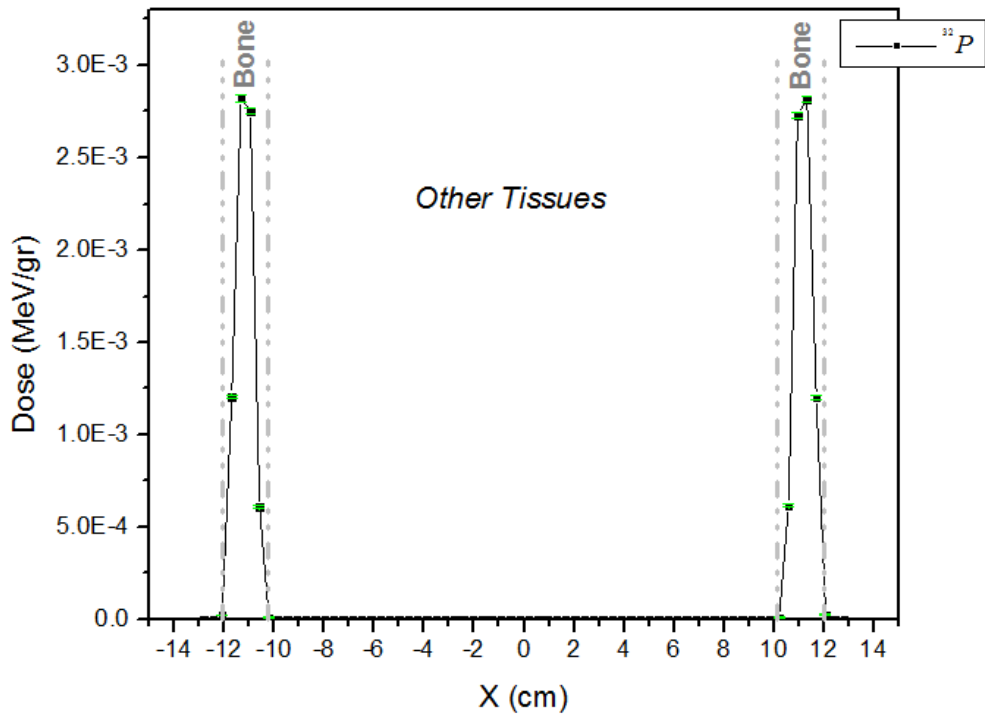
شکل ۴-۳: نمودارهای طیف بتاهای ^{32}P ، ^{89}Sr ، ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re .



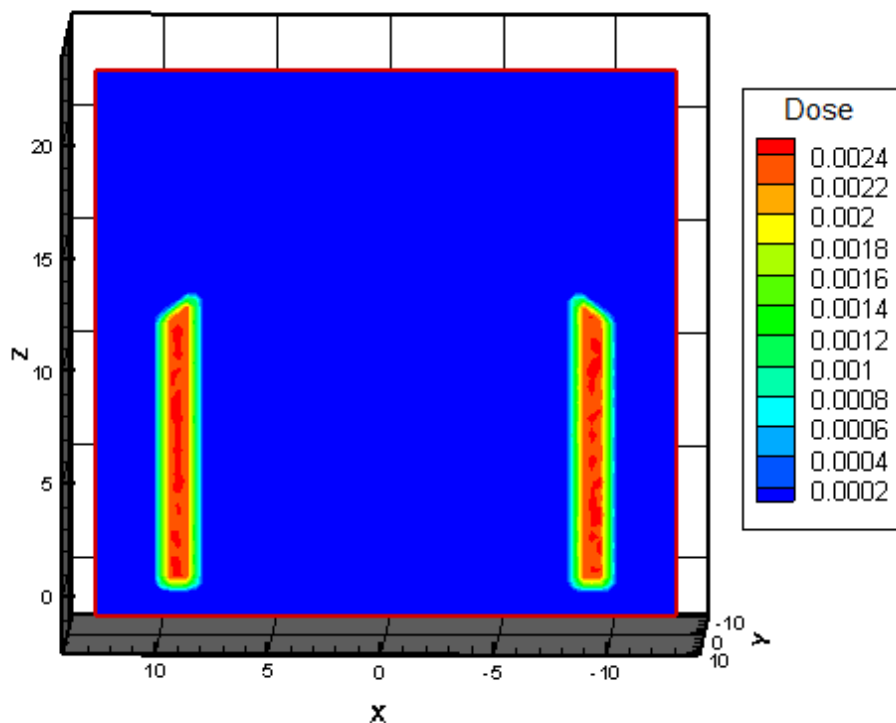
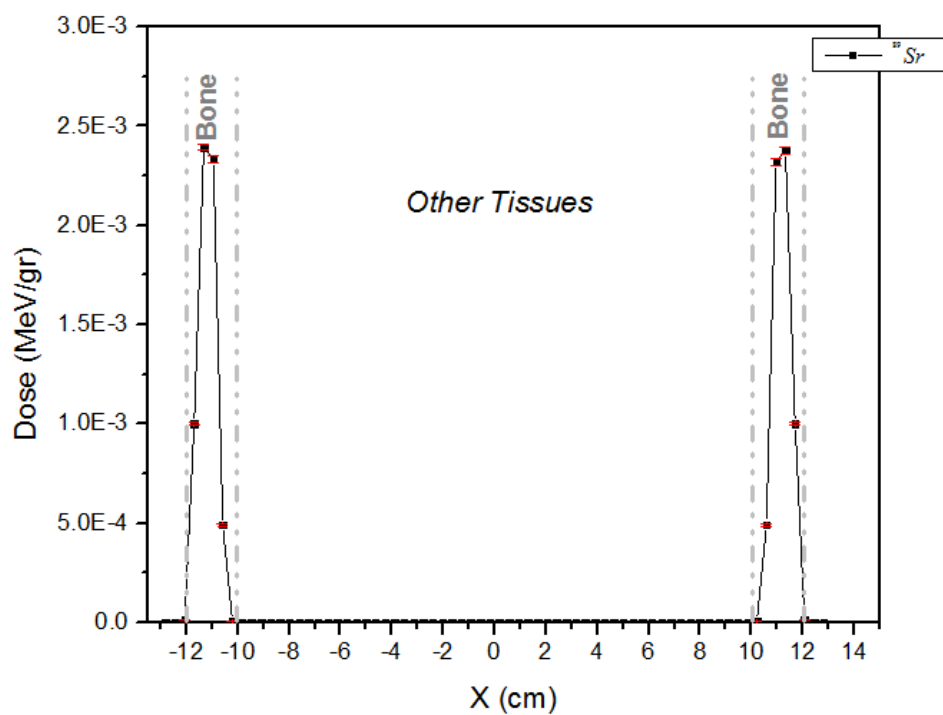
شکل ۴-۴: طیف گاماهاى ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm به صورت لگاریتمی.

۳-۴ نمودارهای توزیع دوز سطحی بتاهای ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P

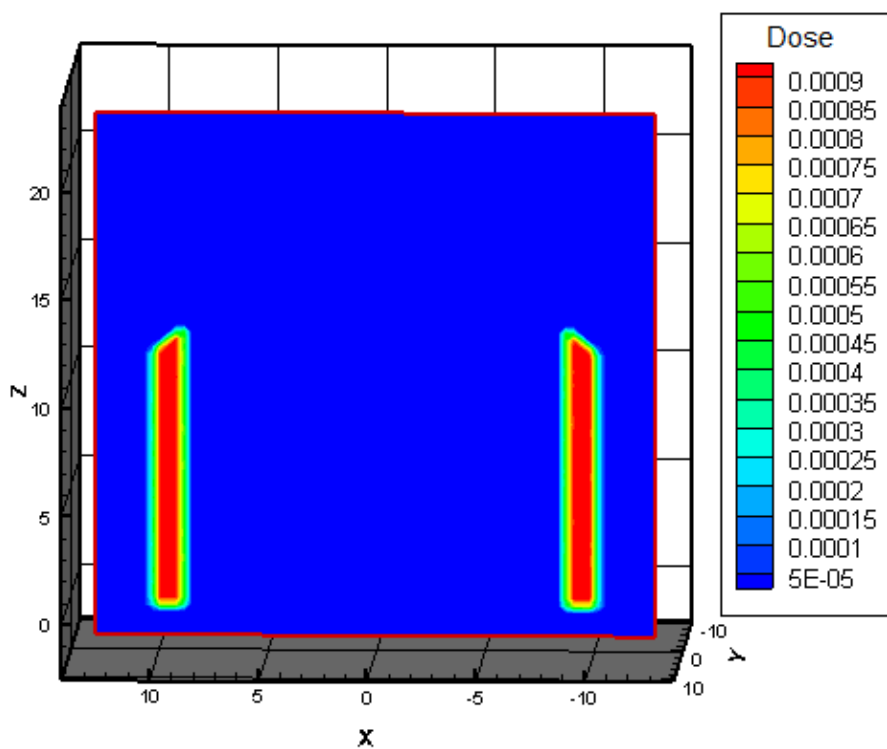
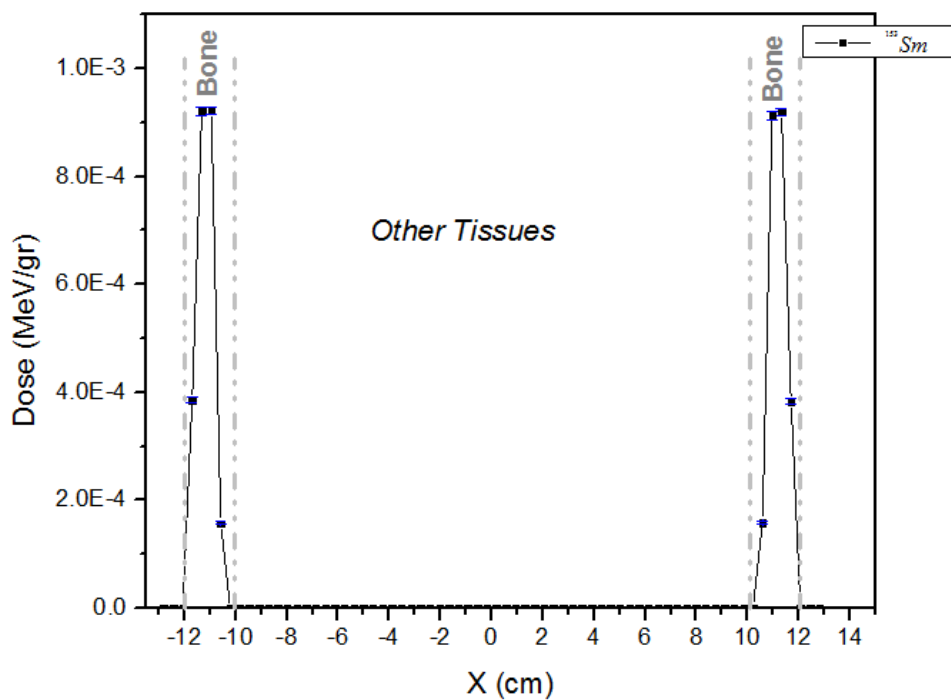
نمودارهای دوز جذبی در پهنا را برحسب X های مختلف از فانتوم لگن در $Z = 11/625$ و همچنین پروفایل‌های رنگی برای تمامی رادیویزوتوپ‌ها رسم شده است (شکل ۴-۵ تا شکل ۴-۹). با توجه به نمودارها مشاهده می‌شود، از آن جایی که برد ذرات بتا کم است، درمحل قرارگرفتن چشمه (سطح بافت استخوانی)، دوز جذبی دارای بیشترین مقدار خود می‌باشد و دوزی به سایر بافت‌ها نمی‌رسد. مقایسه میزان دوز رسیده به این ناحیه به ازای پنج رادیویزوتوپ متفاوت در شکل ۴-۱۰ آورده شده است.



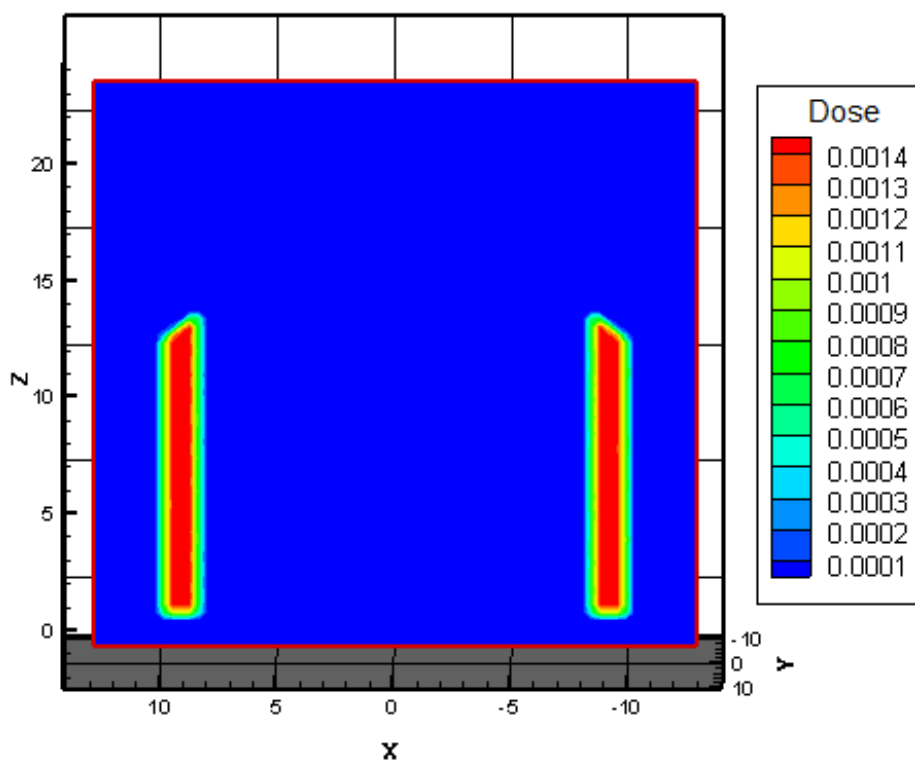
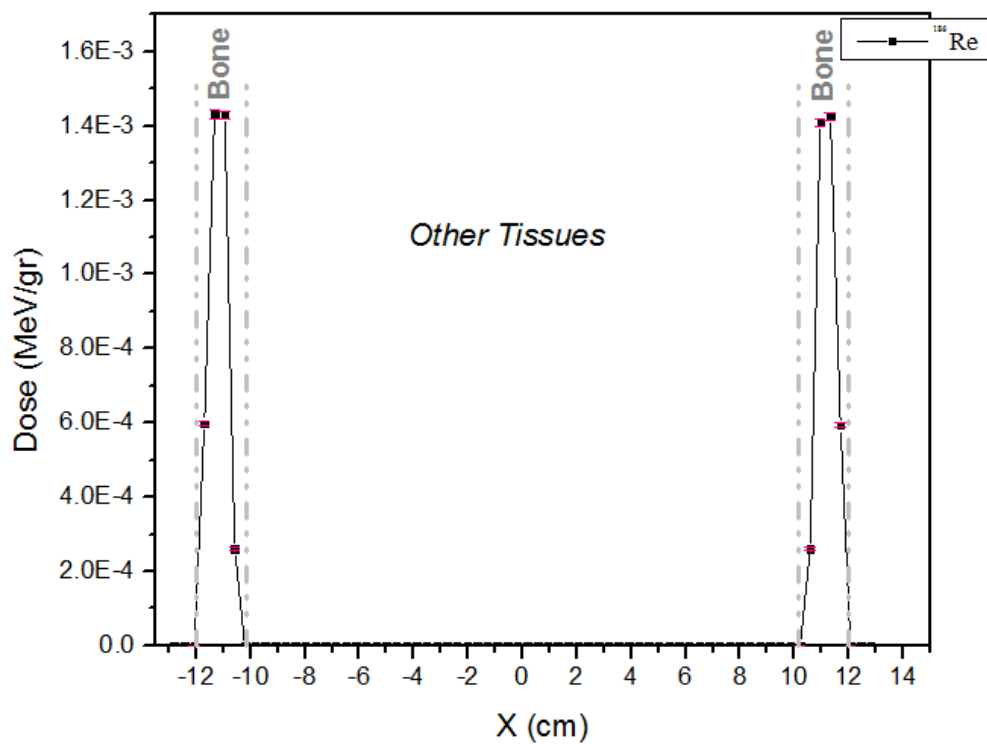
شکل ۴-۵: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{32}P بر حسب X .



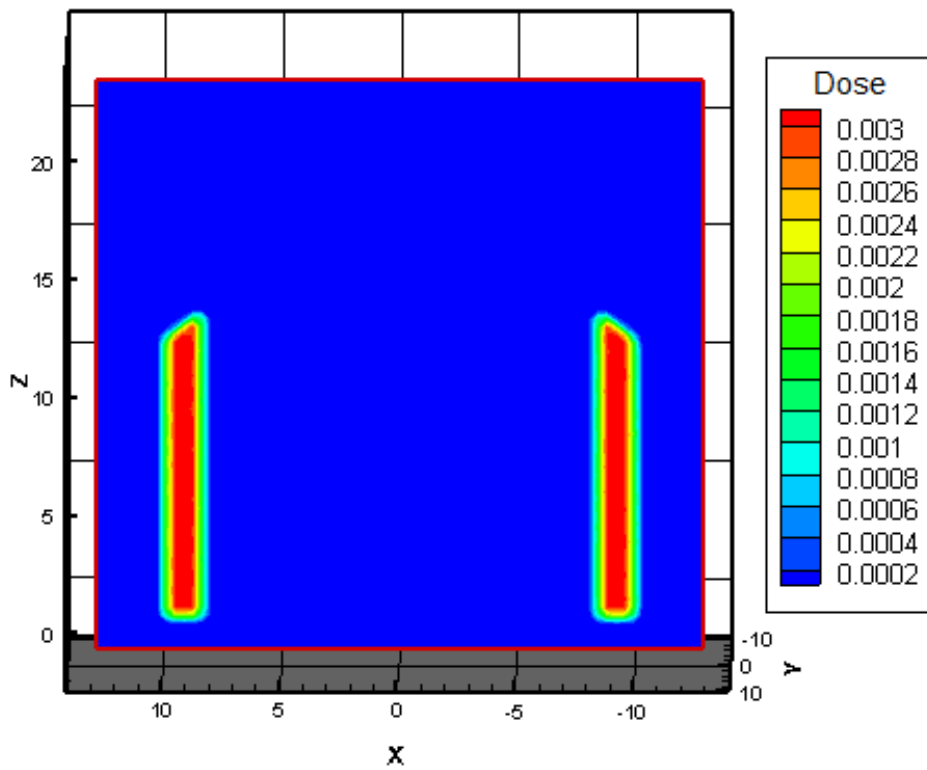
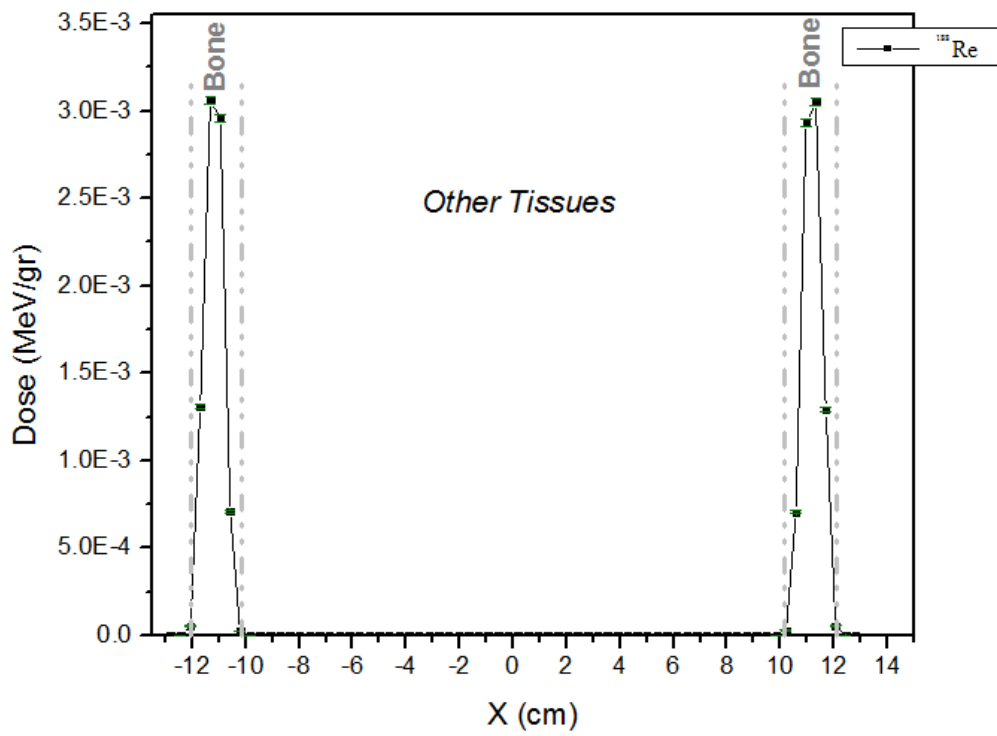
شکل ۴-۶: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{89}Sr بر حسب X.



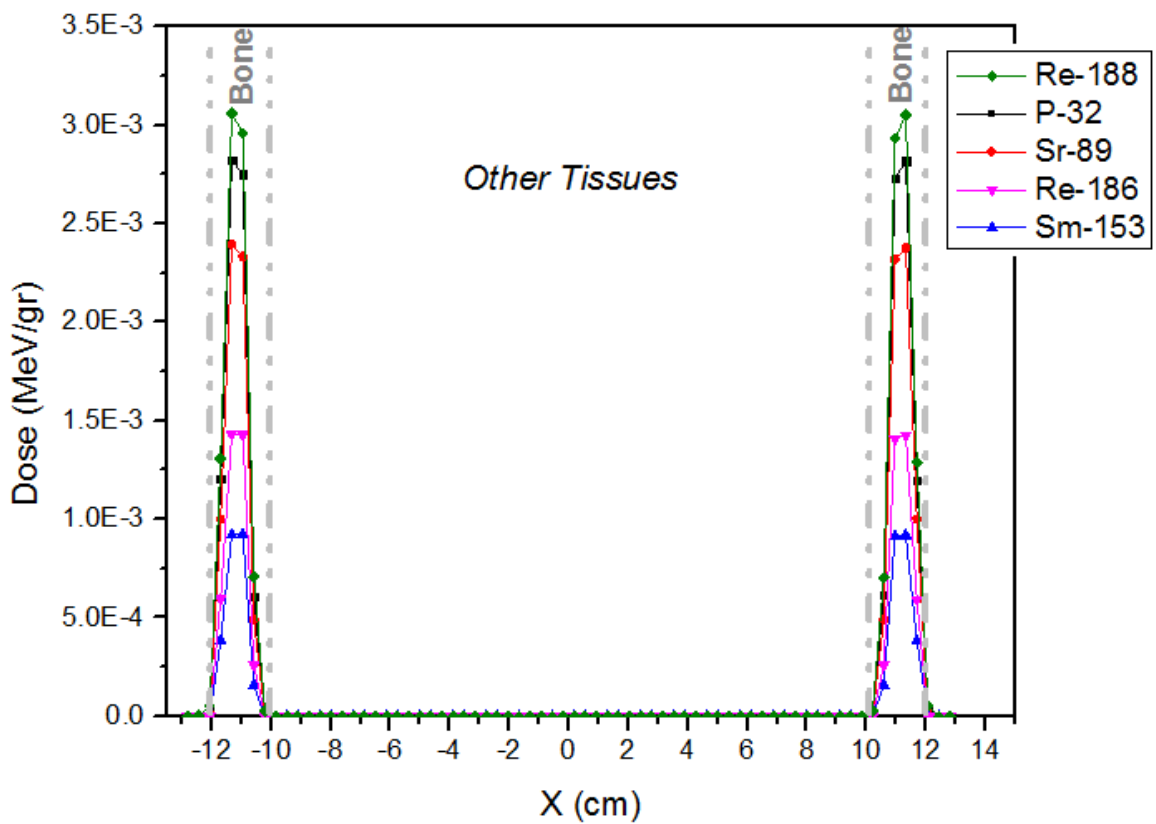
شکل ۴-۷: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{153}Sm بر حسب X.



شکل ۴-۸: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{186}Re بر حسب X.



شکل ۴-۹: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز بتاهای ^{188}Re بر حسب X.

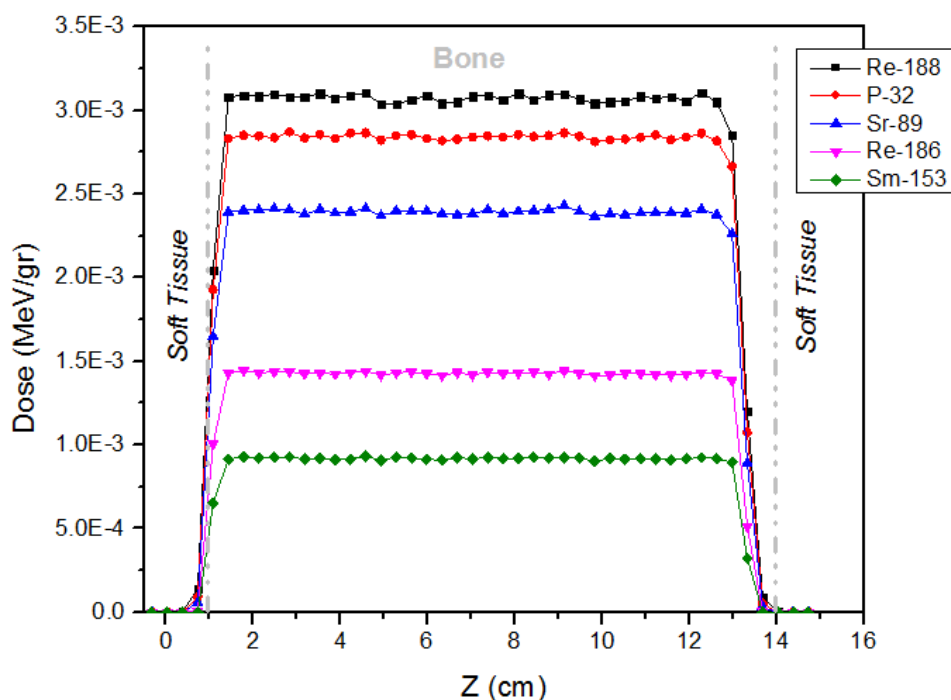


شکل ۴-۱۰: مقایسه نمودارهای توزیع دوز بتاهای پنج رادیوایزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P برحسب X .

با توجه به مقایسه پنج رادیوایزوتوپ فوق ملاحظه می شود ^{188}Re بیشترین دوز و ^{153}Sm کمترین دوز را بر روی بافت استخوانی به جا می گذارند. ^{89}Sr ، ^{32}P نسبت به ^{153}Sm ، ^{186}Re در سطح بالاتری از دوز قرار می گیرند. همچنین مشاهده می شود به سایر بافت ها دوزی نمی رسد که این خود مزیتی برای این رادیوایزوتوپ ها به شمار می آید.

۴-۴ نمودارهای توزیع دوز عمقی بتاهای ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P

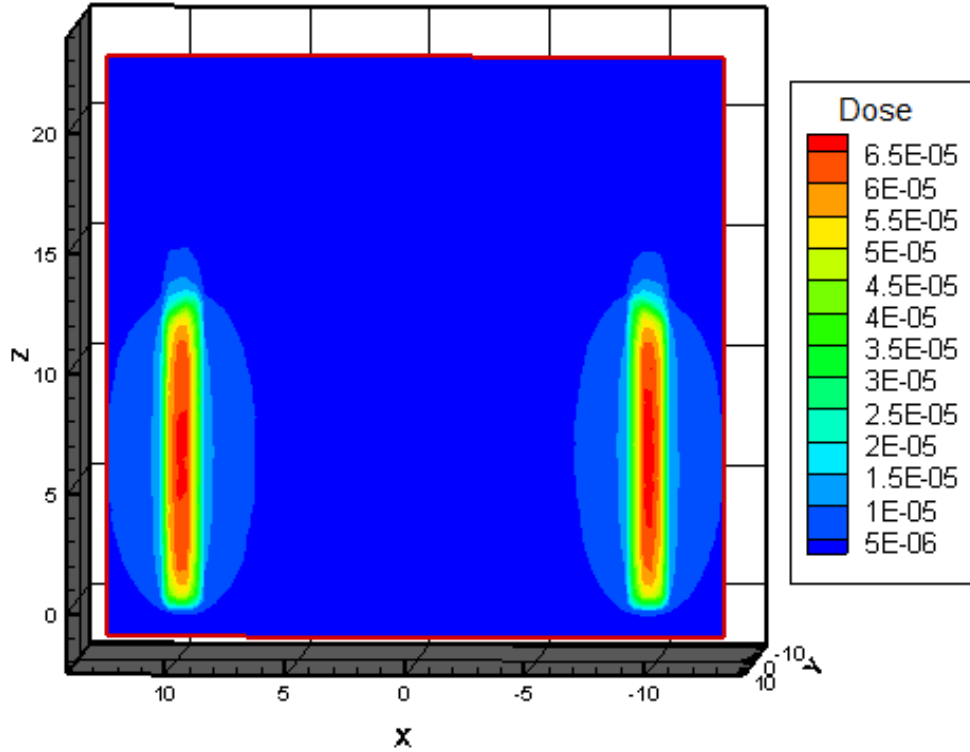
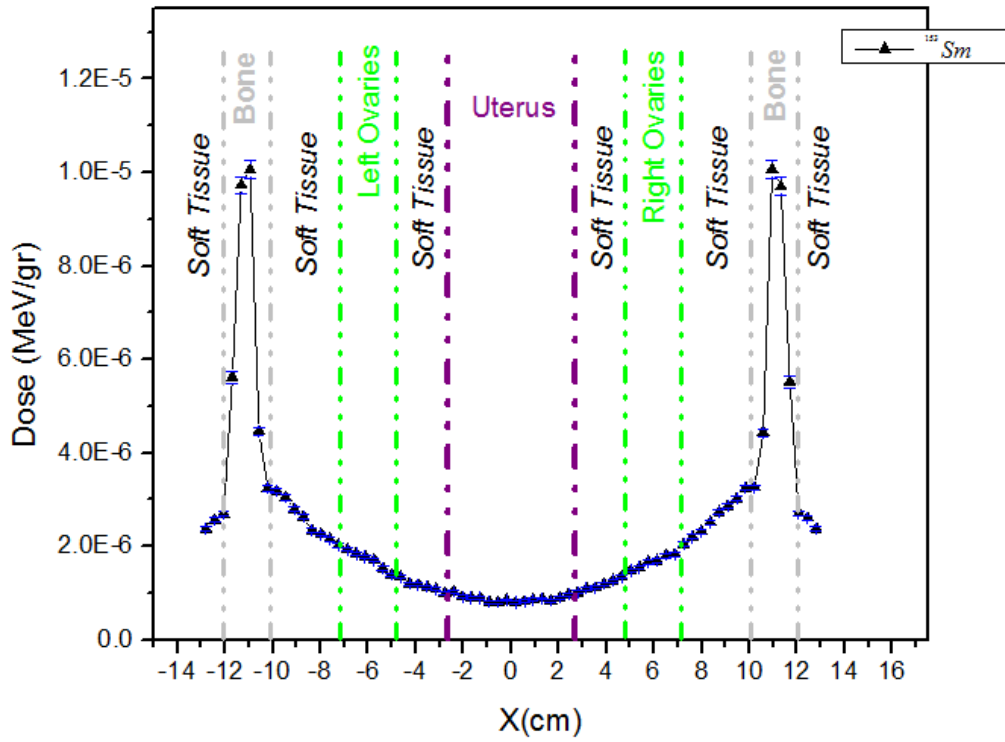
در شکل های ۴-۱۱ مقایسه نمودارهای توزیع دوز برحسب Z های مختلفی از فانتوم لگن در $X = 11/3286$ یعنی اندکی درون بافت استخوانی به ازای پنج رادیوایزوتوپ متفاوت مشاهده می شود.



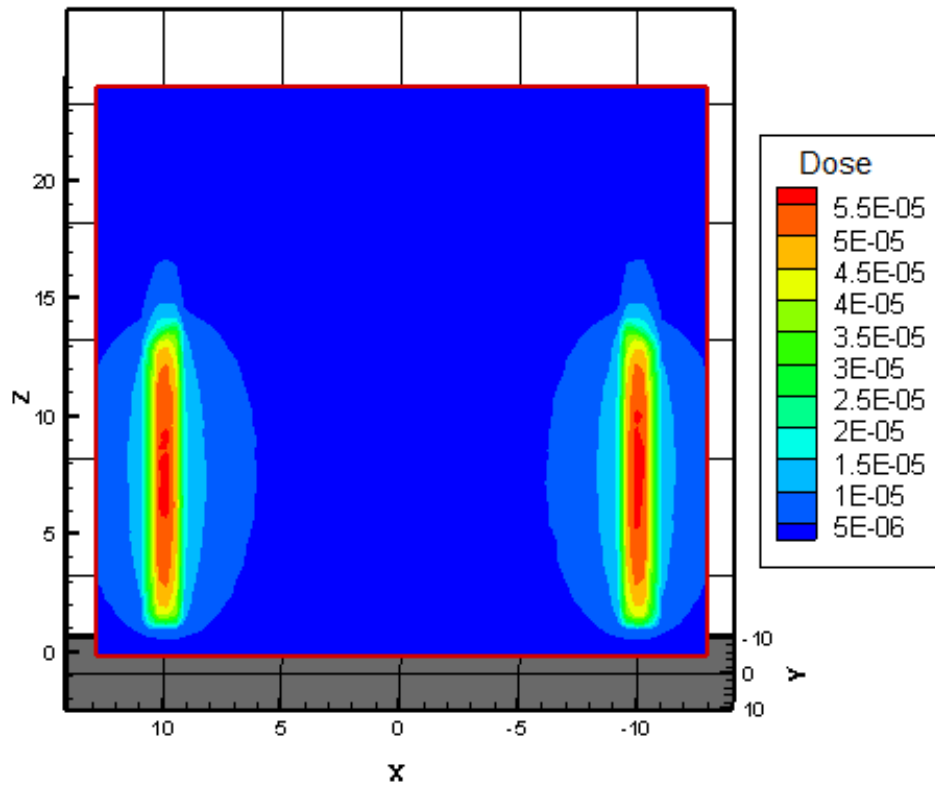
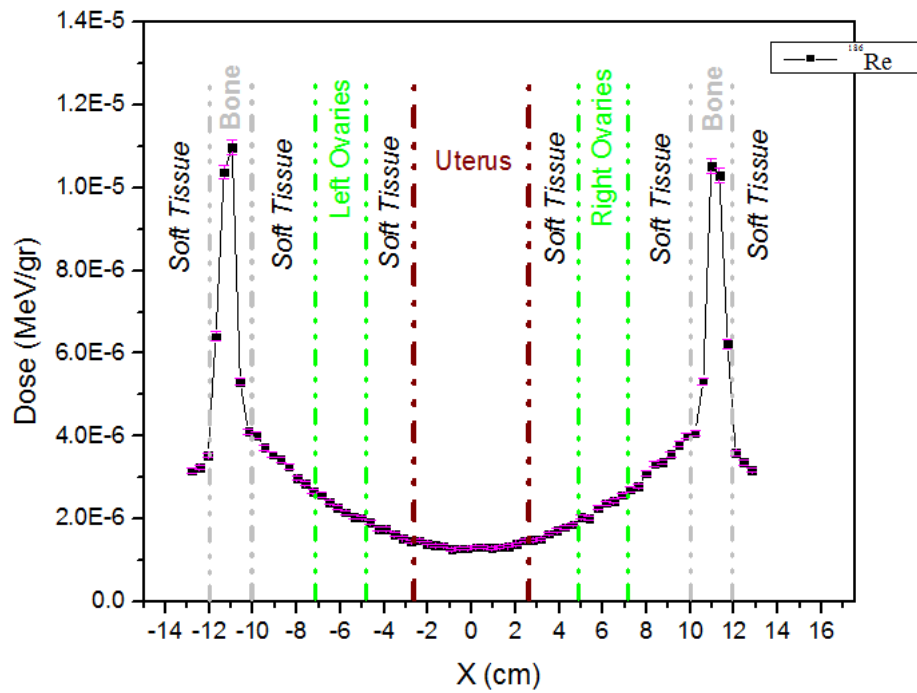
شکل ۴-۱۱: مقایسه نمودارهای توزیع دوز بتاهای پنج رادیوایزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P بر حسب Z

۵-۴ نمودارهای توزیع دوز سطحی گاماها ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm

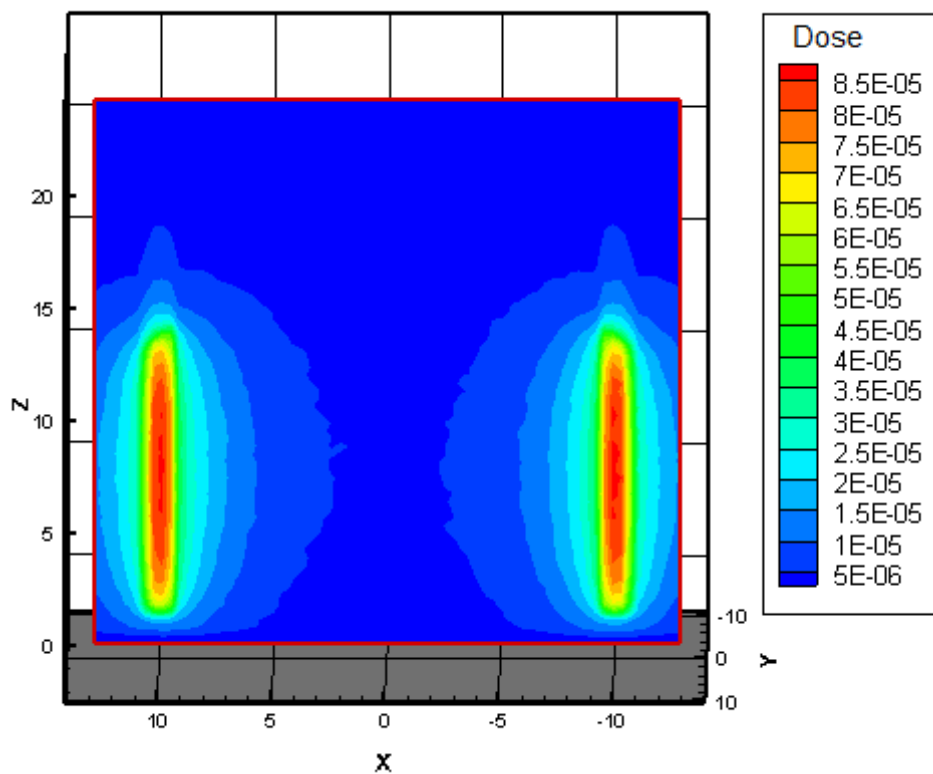
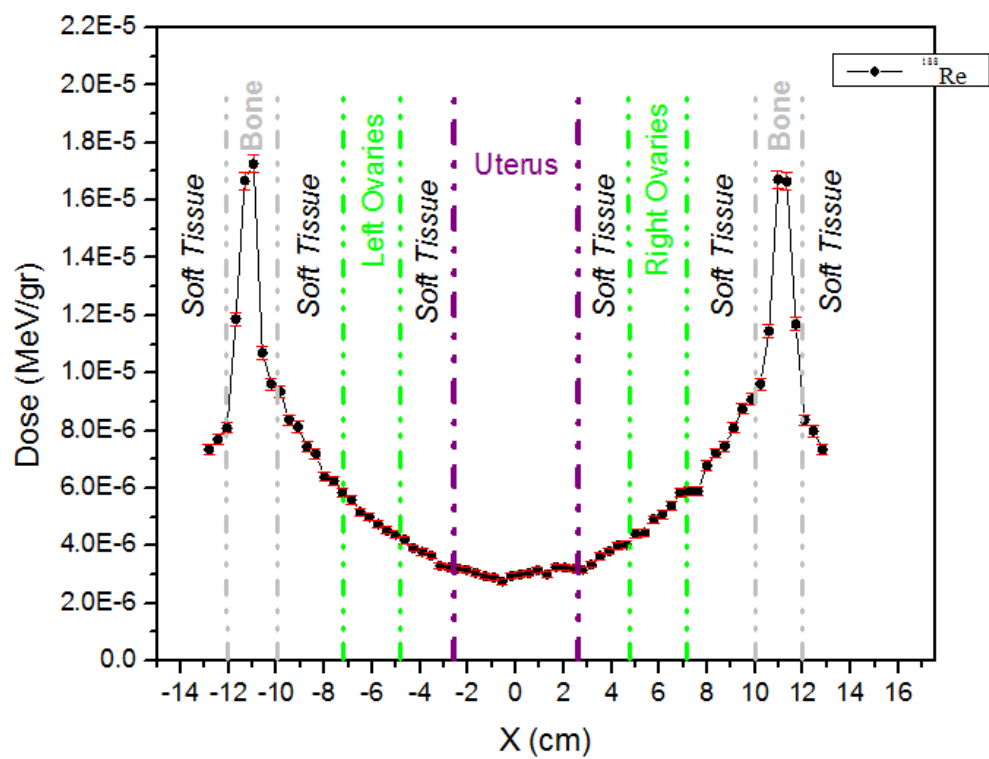
در شکل‌های ۴-۱۲ تا ۴-۱۴ نمودارهای توزیع دوز جذبی و پروفایل‌های رنگی مربوط به توزیع دوز طیف گامای رادیوایزوتوپ‌های ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm در راستای X به ازای $Z = ۱۳/۳۷$ نشان داده شده است. با توجه به این نمودارها ملاحظه می‌شود که توزیع دوز در امتداد چشمه دارای بیشترین مقدار خود می‌باشد. همچنین مشاهده می‌شود که دوز کمی نیز به سایر بافت‌ها از قبیل مثانه، رحم و تخمدان‌ها نیز می‌رسد. مقایسه این سه نمودار در شکل ۴-۱۵ آورده شده است.



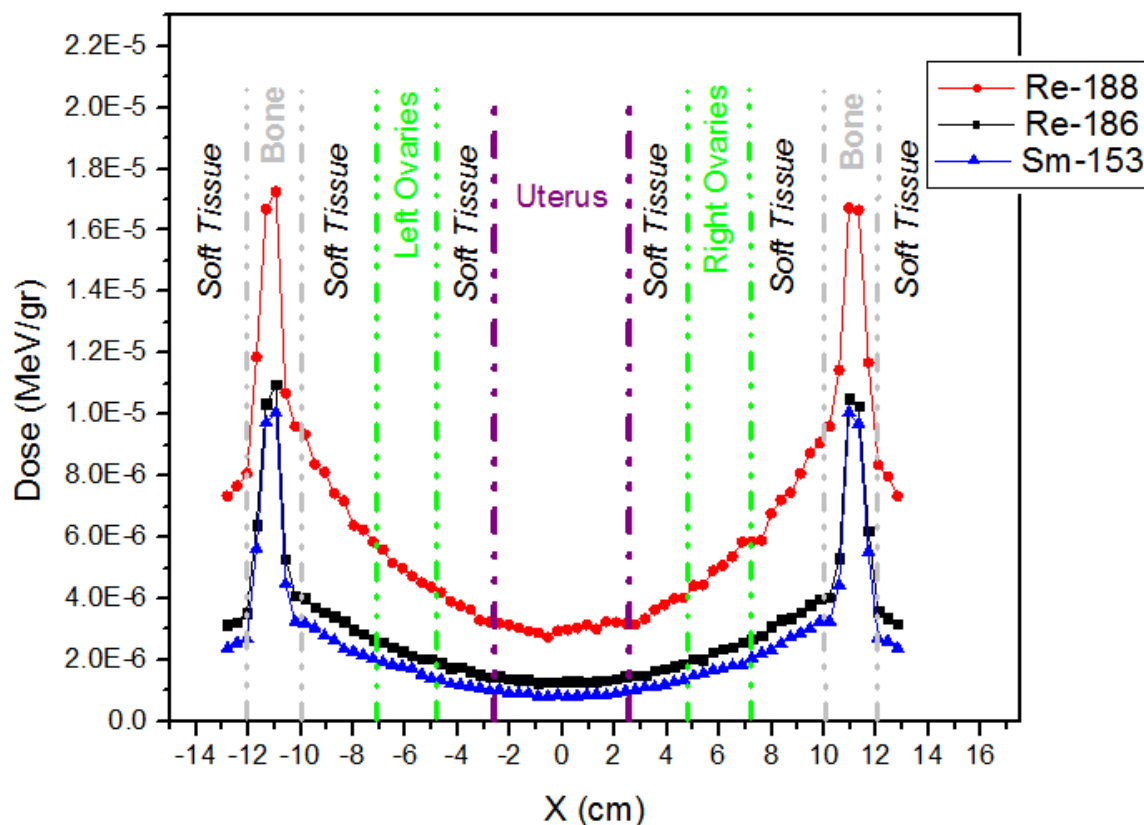
شکل ۴-۱۲: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز گاماهاى ^{153}Sm بر حسب X.



شکل ۴-۱۳: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز گاماهاى ^{186}Re بر حسب X.



شکل ۴-۱۴: نمودار و پروفایل رنگی توزیع دوز گاماهاى ^{188}Re برحسب X .



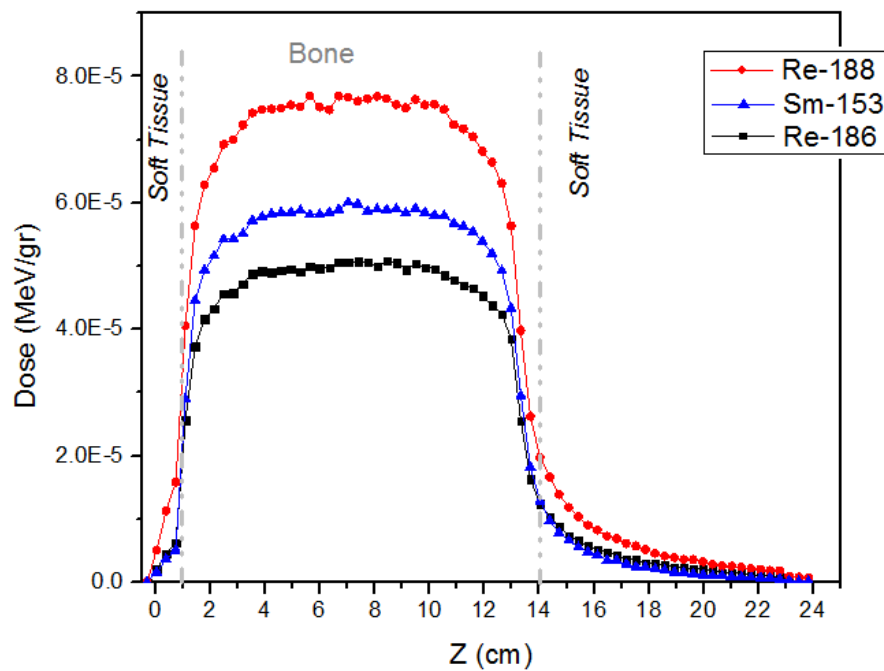
شکل ۴-۱۵: مقایسه نمودارهای توزیع دوز گاماهاى سه رادیویزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm بر حسب X .

با توجه به آنچه که در نمودار بالا مشاهده می‌شود، توزیع دوز ^{188}Re در راستای X بر روی ناحیه استخوانی نسبت به دو رادیویزوتوپ دیگر بیشینه است و سایر بافت‌ها از قبیل رحم و تخمدان‌ها دوز کمتری دریافت می‌کنند.

۴-۶ نمودارهای توزیع دوز عمقی گاماهاى ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm

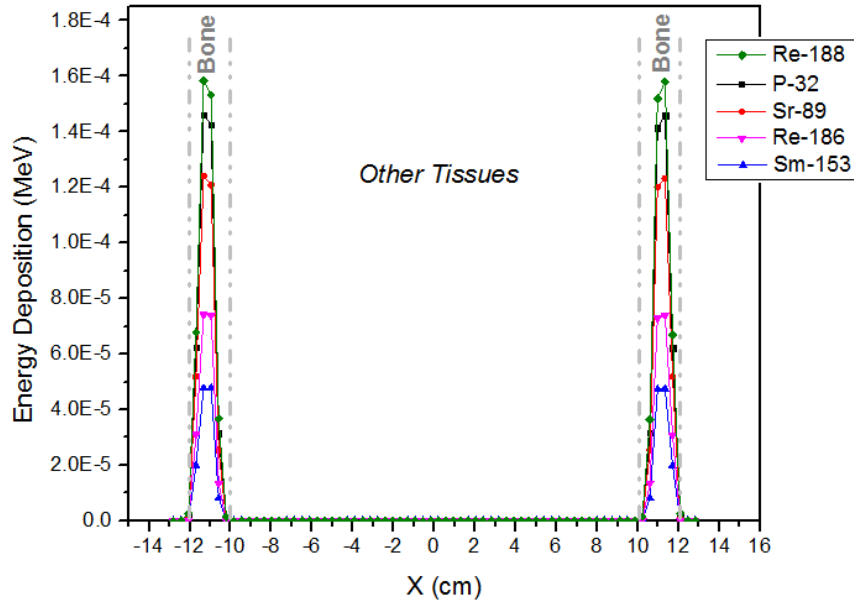
مقایسه توزیع دوز گاماهاى سه رادیویزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm در شکل ۴-۱۶ نشان داده شده است. با توجه به این نمودار که روند تغییرات توزیع دوز را در راستای محور Z ‌ها و به ازای $X = 11/3286$ نشان می‌دهد، ملاحظه می‌شود که با افزایش فاصله از مکان چشمه، از میزان دوز کاسته می‌شود و

همچنین ^{186}Re توزیع دوز کمتری نسبت به ^{153}Sm و ^{188}Re دارد در نتیجه آسیب کمتری به بافت‌های اطراف لگن می‌رساند.

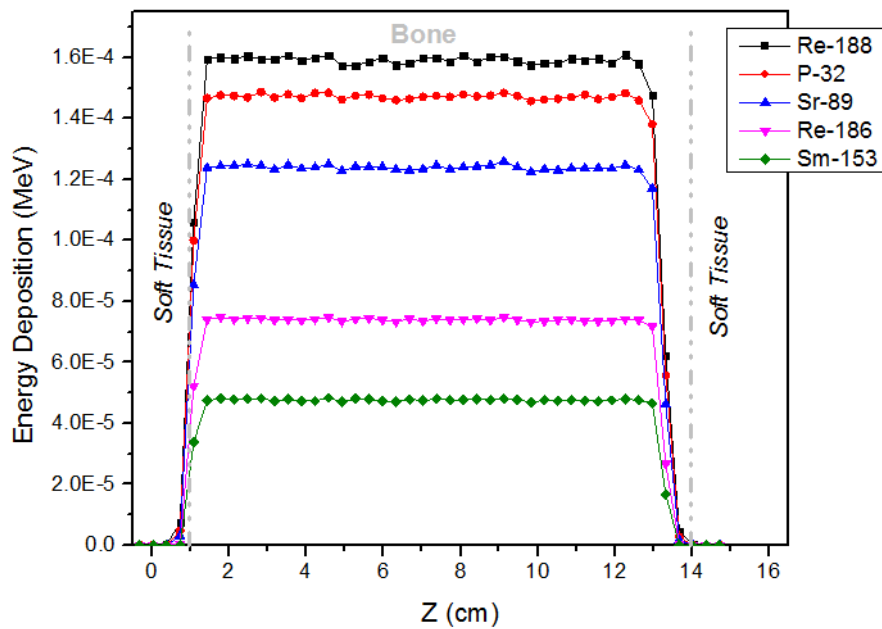


شکل ۴-۱۶: مقایسه نمودارهای توزیع دوز گاماهاى سه رادیوایزوتوپ ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re بر حسب Z .

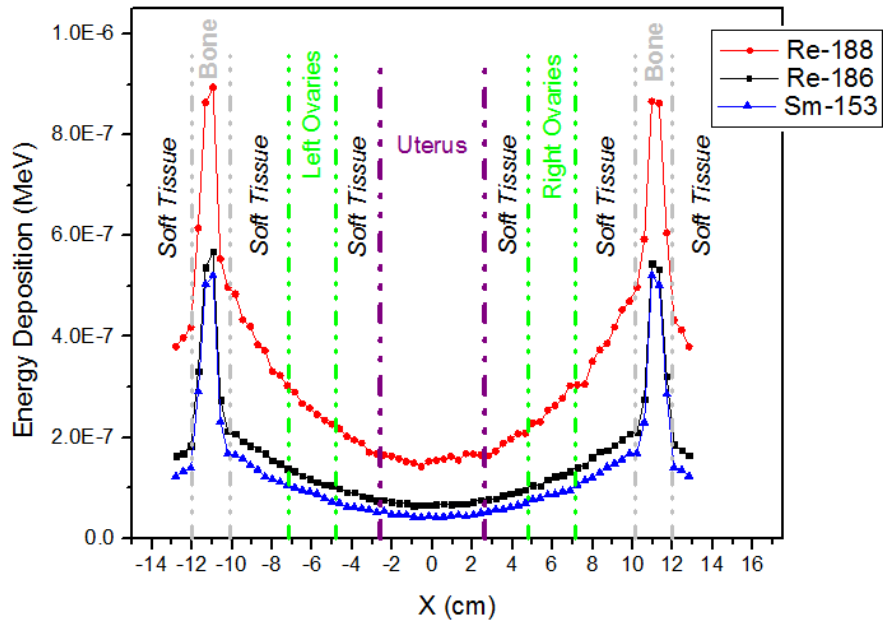
۷-۴ نمودارهای انرژی جذبی بتاها و گاماهاى رادیو ایزوتوپ‌های ذکر شده



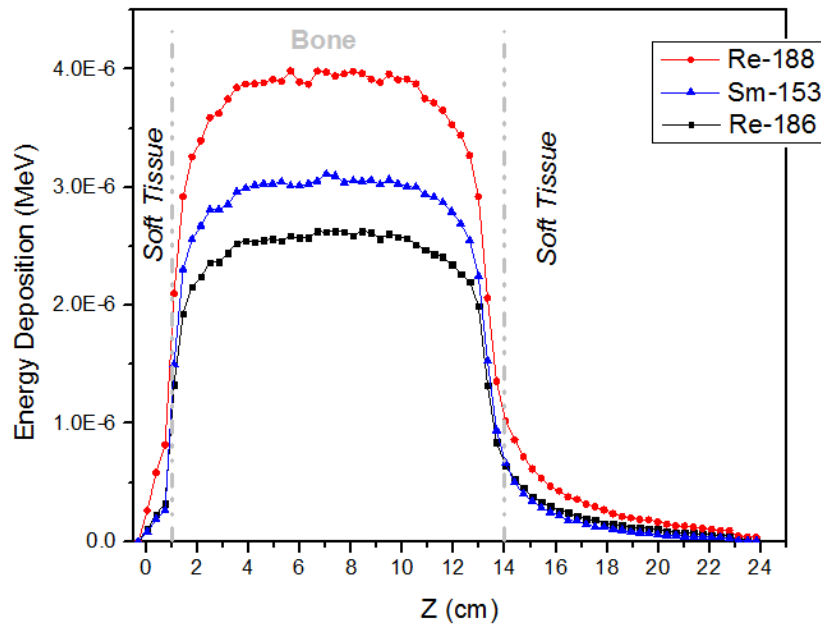
شکل ۴-۱۷: مقایسه نمودارهای انرژی جذبی بتاهای پنج رادیوایزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P بر حسب X .



شکل ۴-۱۸: مقایسه نمودارهای انرژی جذبی بتاهای پنج رادیوایزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm ، ^{89}Sr ، ^{32}P بر حسب Z .



شکل ۴-۱۹: مقایسه نمودارهای انرژی جذبی گاماهاى سه رادیوایزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm برحسب X .



شکل ۴-۲۰: مقایسه نمودارهای انرژی جذبی گاماهاى سه رادیوایزوتوپ ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm برحسب Z .

۸-۴ نتیجه گیری

با توجه به نمودارهای بتایی توزیع دوز جذبی در راستای X و Z مشاهده می‌شود که توزیع دوز در مجاور چشمه یعنی روی سطح بافت استخوانی بیشینه است و نسبت به بافت‌های دیگر بسیار بیشتر است؛ که با توجه به برد کم ذرات بتا و همچنین استخوان خواه بودن این رادیو داروهای تسکینی این مسئله مورد انتظار بوده است. با مشاهده‌ی نمودارهای بتایی توزیع دوز جذبی در راستای X برای پنج رادیوایزوتوپ ^{32}P ، ^{89}Sr ، ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re و همچنین مقایسه نمودار این پنج رادیوایزوتوپ در شکل ۴-۱۰ دیده می‌شود که ^{188}Re دارای بیشترین و ^{153}Sm کمترین دوز در راستای X می‌باشند؛ که این نیز با توجه به برد و طیف انرژی که دارند، قابل پیش‌بینی بود. بنابراین با توجه به شکل ۴-۱۰ و ۴-۱۱ بهتر است برای تومورهایی که عمق بیشتری در استخوان دارند از رادیوایزوتوپ‌های ^{188}Re ، ^{32}P ، ^{89}Sr استفاده شود؛ که از میان این سه رادیوایزوتوپ ^{32}P ، ^{89}Sr بتازای خالص هستند که هیچ گامایی گسیل نمی‌کنند، بنابراین آسیب کمتری به سایر محتویات لگن و بافت مجاور استخوان می‌رسانند. برای تومورهایی که در سطح استخوان گسترش بیشتری دارند، بهتر است از رادیوایزوتوپ‌های ^{153}Sm ، ^{186}Re استفاده شود. نتایج بدست آمده با تجربه‌های درمانی-تسکینی نیز سازگار است. از بین رادیوایزوتوپ‌های موردنظر ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re هم تابش کننده‌ی بتا و هم تابش کننده‌ی گاما می‌باشند. با توجه به مقایسه‌ی نمودار توزیع دوز گاما در راستای X برای سه رادیوایزوتوپ فوق (شکل ۴-۱۵) مشاهده می‌شود که ^{186}Re توزیع دوز کمتری نسبت به ^{153}Sm و ^{188}Re دارد که این نتیجه‌گیری نیز در شکل ۴-۱۶ که مقایسه نمودار توزیع دوز گامای ^{153}Sm ، ^{186}Re ، ^{188}Re را در راستای Z نشان می‌دهد، نیز مشاهده می‌شود. دوز ناشی از گاماها برای برآورد آسیب تابشی به سایر ارگان‌های مجاور و محاسبه ریسک روش درمان ضروری است.

[1] For Additional Assistance Please Contact Your American Cancer Society, Bone Metastasis Overview, 1.800.ACS.2345 or www.cancer.org

[2] Aldo N. Serafini . (2001) "Therapy of metastatic bone pain" **J. Nucl. Med.**, **42 (6)**, pp **895-906**.

[3] FM Paes, V Ernani, P Hosein, et al. (2011) "Radiopharmaceuticals: when and how to use them to treat metastatic bone pain" **J. Support Oncol.** **9(6)**, pp **197-205**.

[4] Andreja Gojkovič Horvat, Viljem Kovač, Primož Strojjan. (2009) "Radiotherapy in palliative treatment of painful bone metastases" **J. Radiol Oncol.**; **43(4)**, pp **213-224**.

[5] Ilora G Finlay, Malcolm D Mason, Mike Shelley. (2005) "Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review" **J.Lancet Oncol.**; **6**, pp **392-400**

[6] A.J.B. McEwan. (2000) "Use of Radionuclides for the Palliation of Bone Metastases", **Seminars in Radiation Oncology, Vol 10, No 2**, pp **103-114**

[7] سادات کیایی م. (۱۳۹۲) "کاربرد رادیویایزوتوپها در پزشکی هسته‌ای" چاپ اول، انتشارات پژوهاک کیوان، تهران، ص ۱۶۰.

[8] M. Lyra, M. Andreou, A. Georgantzoglou, S. Kordolaimi, N. Lagopati, A. Ploussi, A. L. Salvara, Ioannis Vamvakas. (2011) "Nuclear Medicine Therapy, Radioisotopes Production and Dosimetry".

[9] Fabio M. Paes, Aldo N. Serafini. (2010) "Systemic Metabolic Radiopharmaceutical Therapy in the Treatment of Metastatic Bone Pain" **Semin Nucl Med.**; **40**, pp **89-104**.

[10] L. vigna, R. Matheoud, S. Ridone, D. Arginelli, P. Della Monica, M. Rudoni, E. Inglese, M. Brambilla. (2010) "Characterization of the [¹⁵³Sm]Sm – EDTMP pharmacokinetics and Estimation of radiation absorbed dose on an individual Basis" **J.EJMP.**; **08.001**

[۱۱] وفابخش م، ریاضی ی، (۱۳۹۰) " راهنمای استفاده از کد شبیه‌سازی *MCNP4C* روش مونت کارلویی برای محاسبات هسته‌ای " چاپ اول، انتشارات اندیشه سرا، تهران.

[12] Denise B. Pelowitz. (2008) "*MCNPX Users Manual*" Los Alamos National Laboratory, Version 2.6.0.

[13] J. K. Shultis, R. E. Faw. (2011) "*An MCNP Primer*" Dep. Of Mechanical and Nuclear Engineering, Kansas state University, Manhattan

[۱۴] علیزاده مالدار ج، (۱۳۹۲)، " محاسبه دوز جذبی بتاها و گاماها ی گسیل شده از رادیویزوتوپ ^{153}Sm در ستون فقرات " دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک، دانشگاه حکیم سبزواری.

[15] <http://www.iranorthoped.ir/fa/news/24>

[۱۶] جامعی ب، شهمیرند ه. (۱۳۸۹) "آناتومی کاربردی بالینی برای رشته‌های تصویربرداری پزشکی"، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران.

[17] ENSDF Decay Data in The MIRD (Medical Internal Radiation Dose)

<http://www.ornl.gov/ptp/PTP%20Library/library/DOE/bnl/nuclidedata>

Abstract

One of the consequence of cancers such as prostate, breast, kidney, liver and ... is the spread of cancer cells to distant areas of the body and cause metastasis that most common of it is bone metastasis. The most serious bone metastasis complication is bone pain that improve gradually. Radiopharmaceutical therapy is the best and most effective treatment to relieve and reduce this pain. These Radiopharmaceuticals are ^{32}P , ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re . In estimating risks of radiation, knowledge of the radiopharmaceutical absorbed dose by organs in areas of diagnostic and therapeutic nuclear medicine is necessary. MCNP code has high ability in simulation the transition of radiations, complex geometry defining and dosimetry calculations so it can simulate human organs. In this study, we have simulated the pelvis and the contents with using this code and calculated dose and energy deposition for several radioisotopes. Based on the results of this study, it was observed that tumors which have more depth in bone, it is better to use radioisotopes such as ^{188}Re , ^{32}P , ^{89}Sr and for cancer cells that are more spread out to bone, it is better to use radioisotopes such as ^{153}Sm , ^{186}Re .



University of Shahrood

Faculty of physics

Master of Science Thesis

**Dose and Energy deposition of some palliative
radiopharmaceuticals for bone metastases in the pelvis**

Hanie Sadat Golrokh

Supervisors:

Dr. H. Tavakoli Anbaran- Dr. A. A. Mowlavi

February – 2015