



تأثیر توزیع یکنواخت و غیریکنواخت نانوذرات با اعداد اتمی بالا در حجم تومور بر فاکتور افزایش دوز در براکی تراپی با چشمه ایریدیوم-۱۹۲

منصور ذبیح زاده*^۱، سیده سحر عارفیان^۲

۱- استادیار گروه فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۳- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاپور اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۱۸

چکیده

مقدمه: پرتودهی تومور پر شده با نانوذرات با اعداد اتمی بالا به وسیله فوتون‌های کم انرژی چشمه ایریدیوم-۱۹۲ در براکی تراپی، دوز تومور را به دلیل افزایش احتمال رخداد پدیده فوتوالکتریک افزایش خواهد داد. هدف از این مطالعه، بررسی افزایش دوز ناشی از نانوذرات با اعداد اتمی و با غلظت‌های مختلف و بررسی اثر توزیع نانوذرات (یکنواخت و غیریکنواخت) بر افزایش دوز بود.

روش بررسی: پارامترهای دزیمتری چشمه ایریدیوم-۱۹۲ با آهنگ دوز بالا (مدل میکروسلکترون) بر اساس توصیه‌های AAPM, TG-43 با کد MCNP-4C محاسبه شد. توموری (۱ cm^۳) شامل نانوذرات طلا، گادولینیوم، آهن و تیتانیوم با توزیع یکنواخت و غیریکنواخت از ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr در داخل فانتوم آب (۳۰ cm^۳) شبیه سازی شد.

نتایج: فاکتور افزایش دوز برای توزیع یکنواخت طلا و گادولینیوم با غلظت ۷ تا ۳۰ mgr/gr به ترتیب برابر ۴/۷٪ تا ۱۹/۴٪ و ۳/۳٪ تا ۱۳/۶٪ محاسبه شد. این مقادیر برای توزیع غیریکنواخت به ترتیب برابر با ۰/۴٪ تا ۱/۹٪ و ۰/۲٪ تا ۱/۲٪ بود. افزایش دوز بافت سالم پیرامونی به دلیل وجود ۲ تا ۸/۵ mgr/gr طلا و گادولینیوم به ترتیب در حدود ۱/۳٪ تا ۶/۵٪ و ۱/۱٪ تا ۴/۲٪ تخمین زده شد.

نتیجه‌گیری: افزایش عدد اتمی و غلظت نانوذرات، دوز جذبی تومور را به دلیل افزایش احتمال رخداد پدیده فوتوالکتریک افزایش خواهد داد. توزیع غیریکنواخت نانوذرات در مقایسه با توزیع یکنواخت، دوز کمتری را تخمین می‌زند. بنابراین در نظر گرفتن دقیق توزیع نانوذرات در حجم تومور برای محاسبه میزان افزایش دوز امری ضروری است. نشان‌دار کردن هدفمند نانوذرات برای جذب حداکثری در حجم تومور و نفوذ حداقلی به بافت مجاور بهره درمان تشعشعی را بالا می‌برد.

واژه‌های کلیدی: براکی تراپی، افزایش دوز، شبیه سازی مونت کارلو، تابع توزیع نانوذرات

مقدمه

احتمال رخداد پدیده فوتوالکتریک با توان سوم عدد اتمی ماده هدف، رابطه مستقیم و با توان سوم انرژی فوتون تابشی، رابطه معکوس دارد. در تصویربرداری‌های تشخیصی با انرژی‌های کیلوولتاژ، افزایش نامطلوب دوز حجم هدف که ناشی از تجمع عوامل کنتراست مانند ید، باریم و گادولینیوم است، گزارش شدند (۱،۲). بر این اساس در مطالعات متعددی برای درمان‌های تشعشعی ایده استفاده از مواد با عدد اتمی بالا در داخل حجم تومور و پرتودهی با فوتون‌های کم انرژی برای دستیابی به افزایش دوز تومور مورد بررسی قرار گرفته است (۳-۷).

در این میان قدرت نفوذ بالای نانوذرات از میان غشای سلول‌ها و جذب درون سلول‌ها به دلیل ابعاد بسیار کوچک آنها قابلیت است که به شدت برای اثر بخشی داروها و درمان‌های پزشکی مورد توجه قرار گرفته است (۸). بنابراین انتظار می‌رود که با نشاندار کردن نانوذرات با عدد اتمی بالا، ضمن تجمع هدفمند آنها در بافت هدف (بافت سرطانی)، دوز جذبی تومور را بدون افزایش دوز بافت سالم پیرامونی (که هدف نهایی پرتودرمانی است) افزایش داد. بر این اساس مطالعات متعددی بر روی حیوانات آزمایشگاهی و کشت سلول‌های سرطانی (۹،۱۰) و نیز شبیه سازی‌های کامپیوتری (۱۱-۱۳) در برآورد اثر بخشی این ایده انجام شده است.

در مطالعه حاضر با استفاده از روش شبیه سازی مونت کارلو قابلیت افزایش دوز بافت هدف برای چشمه ایریدیم-۱۹۲ به دقت کمی سازی و بررسی شد. تمام مطالعات انجام شده بر پایه توزیع همگن نانوذرات در بافت هدف استوار بوده‌اند در حالی که در اکثر تومورها به دلیل رگزایی متفاوت در حجم تومور انتظار می‌رود که در قسمت‌های مختلف تومور جذب غیریکسانی از نانوذرات حاصل شود. در هنگام این مطالعه هیچ مطالعه‌ای در رابطه با تأثیر توزیع ناهمگن نانوذرات در حجم هدف گزارش نشده است. در نتیجه در این مطالعه علاوه بر افزایش دوز در حجم هدف، به دلیل توزیع همگن نانوذرات (تیتانیوم، آهن، گادولینیوم و طلا) به صورت مخلوط با آب، توزیع ناهمگن نانوذرات با غلظت‌های مختلف نیز بررسی شد. با همه

تلاش‌هایی که برای هدفمند کردن تجمع نانوذرات در بافت هدف در مطالعات حیوانی انجام شده است. با این حال، وجود غلظتی از نانوذرات در بافت‌های سالم به خصوص بافت‌های مجاور تومور اجتناب ناپذیر خواهد بود. لذا در مطالعه حاضر به دلیل هدفمند نبودن کامل آزادسازی نانوذرات تنها به حجم تومور، تأثیر وجود نانوذرات در خارج از حجم هدف بر افزایش دوز بافت سالم پیرامونی تومور (حاشیه غیر هدف پیرامونی تومور محتوی نانوذرات) نیز مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

مطالعه حاضر مطالعه‌ای بنیادی کاربردی است که در درمان‌های تشعشعی، امکان کاربرد عملی نانوذرات با اعداد اتمی بالا را با تزریق در حجم تومور به منظور بهبود توزیع دوز ارزیابی می‌کند. داده‌ها با استفاده از آزمون T-test و نرم افزار EXCEL تجزیه و تحلیل شدند. خطاهای نسبی قابل قبول داده‌های شبیه‌سازی کمتر از ۵٪ است که در این مطالعه حداکثر خطا در محاسبه متغیرهای مختلف کمتر از ۲/۵٪ است.

برای انجام شبیه سازی‌های لازم در این مطالعه از کد مونت کارلو (MCNP-4C) استفاده شده است. برای مواد مختلف مورد استفاده در برنامه‌ها از کتابخانه سطح مقطع mcplib22 و el032 به ترتیب برای فوتون و الکترون استفاده شده است.

در این مطالعه، چشمه ایریدیم-۱۹۲ مدل سیکلترون که برای درمان‌های براکی تراپی با آهنگ دوز بالا مورد استفاده می‌شود، در نظر گرفته شد. طول فعال چشمه استوانه‌ای، ۳/۵mm و قطر آن ۰/۶mm از جنس ایریدیم خالص (با دانسیته ۲۲/۴۲ gr/cm³) با توزیع یکنواخت می‌باشد که درون محفظه‌ای از جنس استیل ضدزنگ قرار دارد؛ طول کپسول ۵mm و قطر آن ۱/۱mm است به طوری که شعاع انتهایی کروی بیرونی این کپسول برابر ۰/۵۵mm می‌باشد. استیل مورد استفاده از نوع AISI 316L با ترکیبی از ۲٪ مگنزیوم، ۱٪ سیلیسیوم، ۱۷٪ کریپتون، ۱۲٪ نیکل و ۶۸٪ آهن با دانسیته ۸/۰۲ gr/cm³ است (۱۴،۱۵). طیف انرژی فوتون‌های تابشی ایریدیم-۱۹۲ بر اساس طیف گزارش شده توسط اطلاعات تلاشی ENDSF که توسط سازمان

$$\Lambda = D(r_0, \theta_0) / S_k \quad (2)$$

بر اساس پروتکل TG-43 آهنگ کرمای هوا در خلا اندازه‌گیری می‌شود، لذا برای تخمین صحت نتایج قدرت کرمای هوای چشمه در استفاده از فانتوم هوای خشک به جای فانتوم خلا در نظرگیری در برنامه‌های جداگانه، در پوسته‌های هوا به ضخامت ۱ cm و در فواصل ۱۰ cm در فانتوم در نظر گرفته شد خلا قدرت کرمای هوای چشمه محاسبه و با نتایج قبلی مقایسه گردید.

بر اساس پروتکل TG-43، جهت محاسبه تابع شعاعی دوز (Radial Dose Function, $g(r)$)، توابع هندسی (Geometry Function, $G(r, \theta)$) و نیز آیزودوزها (که در این مطالعه گزارش نشد) چشمه ایریدیم-۱۹۲ در مرکز فانتوم آب به ابعاد $30 \text{ cm}^3 \times 30 \times 30$ قرار داده شد. به دلیل تقارن هندسی چشمه در قسمت‌های بالا و پایین فانتوم آب، انتظار می‌رود که توزیع دوز یکسانی از چشمه در این دو ناحیه متقارن حاصل شود لذا برای ساده‌تر نمودن هندسه و در نتیجه کاهش زمان اجرای برنامه، صفحه عبوری از محور مرکزی چشمه در ناحیه بالایی چشمه در فانتوم آب برای توزیع دوز و کسل بندی شد. با استفاده از قابلیت به نام شبکه، (Lattice)، قسمت بالایی فوق‌الذکر با وکسل‌هایی به ابعاد $0.2 \text{ cm}^3 \times 0.2 \times 0.2$ پر شد. بر این اساس توزیع دوز با رزولوشن 0.2 cm در 11205 وکسل محاسبه شد.

در پروتکل TG-43، تابع هندسی، ($G(r, \theta)$)، میزان انحراف از کاهش دوز بر اساس عکس مجذور فاصله شعاعی از چشمه (که تنها با فرض خطی بودن چشمه صادق است) را در محاسبه دوز در پروتکل TG-43 در نظر می‌گیرد. تابع هندسی بر روی وکسل‌های واقع بر محور عمود بر محور مرکزی چشمه در مرکز هندسی چشمه با فرض خطی بودن چشمه با توجه به رابطه (۳) محاسبه شد. با توجه به توابع هندسی حاصله چگونگی کاهش دوز به دلیل تضعیف و پراکندگی به صورت تابع شعاعی دوز، ($g(r)$)، در وکسل مربوطه بر اساس فاصله از مرکز چشمه طبق رابطه (۴) محاسبه شد.

$$G_L(r, \theta) = \begin{cases} \frac{\beta}{Lr \sin \theta} & \text{if } \theta \neq 0^\circ \\ \left(r^2 - \frac{L^2}{4} \right)^{-1} & \text{if } \theta = 0^\circ \end{cases} \quad (3)$$

$$g(r) = \frac{\dot{D}(r, \theta_0) G(r_0, \theta_0)}{\dot{D}(r_0, \theta_0) G(r, \theta_0)} \quad (4)$$

MIRD انتشار یافته است مورد استفاده قرار گرفت (۱۶). برای پایین نگه داشتن زمان اجرای برنامه‌ها و نیز کاهش خطای نتایج، تابش‌های بتا و نیز اشعه ایکس مشخصه حاصله در کپسول چشمه به دلیل عدم تأثیر بر توزیع دوز (بجز در فواصل کمتر از ۱ mm) در طیف تابشی چشمه لحاظ نشده است (۱۷). انرژی قطع برای پایان ترابرد ذرات برای الکترون و فوتون به ترتیب برابر ۵ و ۱۰ Kev در نظر گرفته شده است. هیچ روش کاهش خطای (Variance reduction) دیگری برای برنامه‌ها بکار گرفته نشد. در محاسبه آهنگ کرما و دوز از داده‌های مونت کارلو نیمه عمر چشمه ایریدیم-۱۹۲ برابر با $73/83$ روز در نظر گرفته شد که به ازای هر تلاشی $2/2$ فوتون تابش می‌کند (۱۸).

در برنامه‌های طراحی درمان رایج در مراکز براکی تراپی از پروتکل پیشنهادی TG-43 توسط انجمن فیزیست‌های پزشکی آمریکا (AAPM: American Association of Physicist in Medicine) استفاده می‌شود (۱۹). برای اعتباریابی شبیه‌سازی‌های انجام شده برای چشمه ایریدیم-۱۹۲، ثابت آهنگ دوز (Dose rate constant, Λ) و تابع شعاعی دوز (Radial dose function, $g(r)$) با فرض خطی بودن چشمه محاسبه شد و با اندازه‌گیری‌های عملی گزارش شده، مقایسه گردید.

ثابت آهنگ دوز (Λ (cGy h⁻¹ U⁻¹)) (Dose rate constant) بر اساس پروتکل AAPM, TG-43 مطابق با معادله (۱) قدرت کرمای هوا، ($S_k^{(d)}$)، برای چشمه‌های براکی تراپی به صورت حاصلضرب آهنگ دوز، ($K(d)$)، در توان دوم فاصله از مرکز چشمه، d ، محاسبه می‌شود.

برای این منظور آهنگ کرمای هوا در پوسته‌هایی هم مرکز به ضخامت ۱ cm تا فاصله ۱۰۰ cm از چشمه در داخل کره‌ای پر از هوای خشک به شعاع ۲ m محاسبه شد و میانگین مقادیر حاصله بر اساس معادله (۱) به عنوان قدرت کرمای هوا در فاصله ۱ cm از چشمه در نظر گرفته شد. آهنگ دوز مطابق با معادله (۲) از تقسیم آهنگ دوز در فاصله ۱ cm روی محور عمود بر محور مرکزی چشمه، ($P(r_0=1 \text{ cm}, \theta_0=90^\circ)$)، به قدرت کرمای هوا چشمه محاسبه گردید:

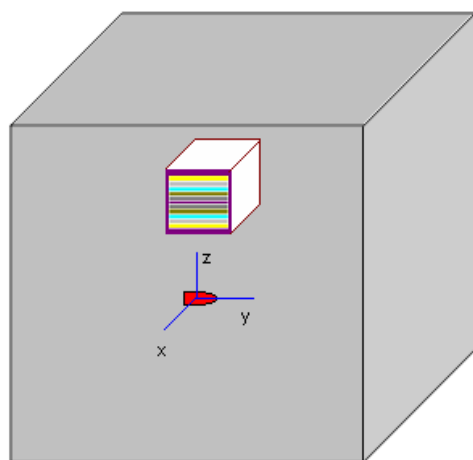
$$S_k = K(d) \cdot d^2 \quad (1)$$

چشمه)، افزایش می یابد که C میزان غلظت، a عدد ثابت که بستگی به غلظت کل دارد و x فاصله برش مورد نظر از مرکز تومور است. چگالی و ترکیب این برشها بطور جداگانه برای تمام نانوذرات در شبیه سازیها وارد شد.

جدول ۱: ترکیب و درصد وزنی مواد به کار رفته برای تعریف فانتوم و تومور حاوی غلظت‌های مختلف از طلا برای توزیع همگن.

مواد	درصد وزنی	
	هیدروژن	اکسیژن
آب	۱۱/۱۹۰	۸۸/۸۱۰
۷ mgr/gr	۱۱/۱۱۶۷	۸۸/۱۸۸۳۳
۱۸ mgr/gr	۱۰/۹۸۸۵۸	۸۷/۲۱۱۴۲
۳۰ mgr/gr	۱۰/۸۵۴۳	۸۶/۱۴۵۸

در کاربردهای بالینی با تزریق نانوذرات از طریق ورید به دلیل عدم تمرکز کامل نانوذرات در حجم تومور، مقداری از نانوذرات در بافت‌های سالم پیرامونی تومور جذب خواهد شد که ممکن است منجر به افزایش دوز در بافت‌های سالم شود. لذا برای شبیه سازی دقیق تر مشابه، در حالت توزیع ناهمگن حضور نانوذرات با غلظت‌هایی برابر با ۲، ۵ و ۸/۵ mgr/gr به ترتیب برای غلظت‌های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr در حاشیه‌ای به ضخامت ۲/۷ cm اعمال شد (شکل ۱).



شکل ۱- توموری به ابعاد $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ با حاشیه ۲/۷ cm حاوی نانوذرات در فاصله ۱/۵ cm از مرکز چشمه ایریدیم-۱۹۲ در داخل فانتوم آب به ابعاد $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ مقیاس بندی شکل واقعی نیست.

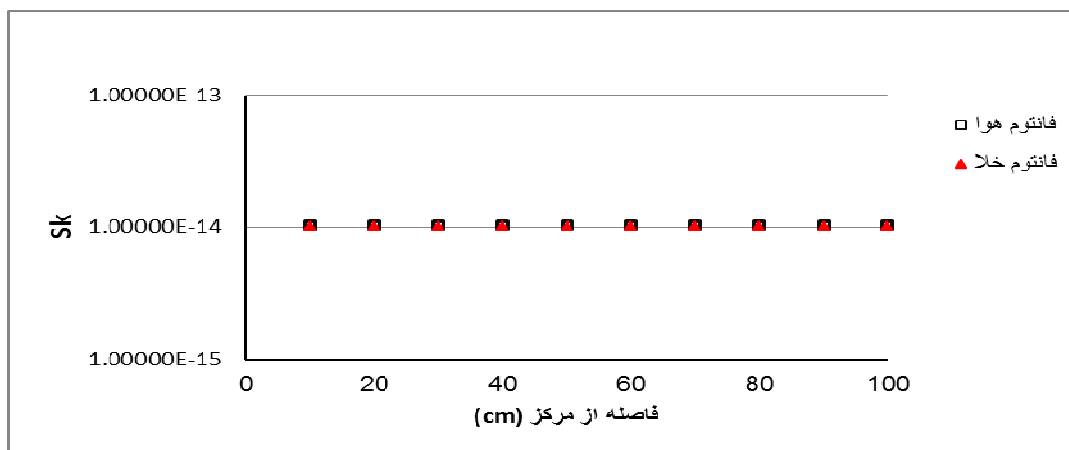
که L طول ماده فعال چشمه، r فاصله شعاعی از مرکز چشمه و θ زاویه میان خط عمود بر محور چشمه با محور چشمه است. $D(r, \theta_0)$ ، دوز در فاصله شعاعی مشخص و در زاویه θ_0 نسبت به محور چشمه (برابر صفر درجه) تعریف می‌شود و $G(r_0, \theta_0)$ تابعی هندسی در فاصله شعاعی r_0 (برابر ۱ cm) می‌باشد.

با در نظر گرفتن فانتوم آبی به ابعاد $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ حجم آبی به ابعاد $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ به عنوان تومور فرض شد و مرکز آن در فاصله ۱/۵ cm از مرکز چشمه که در مرکز فانتوم قرار داده شده است، در نظر گرفته شد. حجم این تومور به ۱۱ قسمت مساوی تقسیم شد. در ابتدا برای این حالت که نانوذرات در حجم تومور حضور ندارند مقادیر دوز در داخل تومور و عمق‌های قبل و بعد از آن بر اساس فاصله از مرکز چشمه محاسبه شد. فاکتور افزایش دوز (Dose Enhancement Factor: DEF) به صورت نسبت دوز تومور در حضور نانوذرات به دوز در حالتی که نانوذرات حضور ندارند تعریف می‌شود. نانوذراتی از جنس طلا (^{79}Au)، گادولینیوم (^{64}Gd)، آهن (^{26}Fe) و تیتانیوم (^{22}Ti) با غلظت‌های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr در نظر گرفته شد. دو نوع مدل برای پر کردن تومور با این مواد در نظر گرفته شد. در ابتدا این مواد به صورت مخلوط با آب و به طور همگن در حجم تومور توزیع شدند. به عنوان نمونه برای غلظت‌های مختلف طلا، ترکیب و درصد وزنی مواد برای شبیه‌سازی تومور حاوی نانوذرات طلا در حالت توزیع همگن در جدول ۱ آورده شده است. در عمل و در کاربردهای بالینی با توجه به رگ‌زایی بیشتر با افزایش فاصله شعاعی از مرکز تومور انتظار می‌رود که نانوذرات به صورت ناهمگن در قسمت‌های مختلف تومور جذب شوند. بنابراین در مرحله بعد برای همان مقدار ماده به کار رفته در حالت توزیع همگن، توزیع ناهمگن این مواد در حجم تومور شبیه‌سازی شد و فاکتورهای افزایش دوز مربوطه تخمین زده شد. برای توزیع ناهمگن فرض شد که بخش مرکزی تومور (به دلیل نکرور) فاقد نانوذرات بوده و غلظت با رابطه $C=a \text{ EXP}(x)$ با افزایش فاصله شعاعی از مرکز تومور به سمت مرزهای جلویی و یا عقبی تومور (با توجه به

نتایج

در نمودار ۱ قدرت کرمای هوای چشمه در فواصل مختلف از مرکز چشمه محاسبه شده در فانتوم هوا و در مقایسه با

فانتوم خلا رسم شده است، حداکثر عدم قطعیت در محاسبه کرمای هوا در خلا و در هوا به ترتیب برابر ۱/۵٪ و ۰/۳٪ بود.

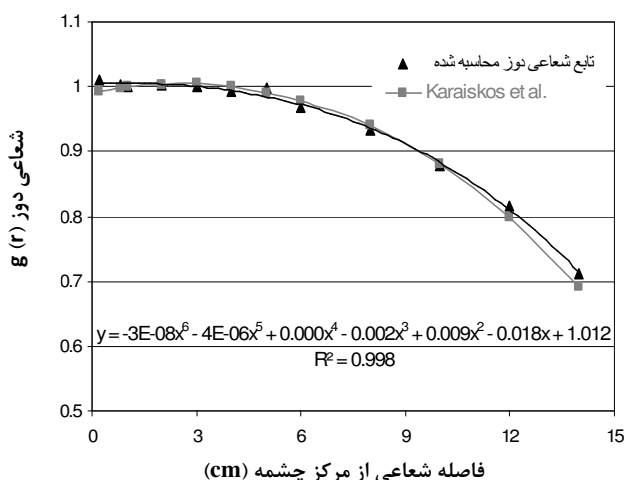


نمودار ۱: تغییرات قدرت کرمای هوای چشمه ایریدیم-۱۹۲ با فاصله شعاعی از مرکز چشمه در فانتوم هوا و خلا

در جدول ۲ میانگین فاکتور افزایش دوز (DEF) در حجم تومور در حضور چهار نوع نانوذره (طلا، گادولینیوم، آهن و تیتانیوم) با فرض توزیع یکنواخت و توزیع غیریکنواخت در درون تومور و نیز توزیع غیریکنواخت به همراه حاشیه ای از وجود نانوذرات در پیرامون تومور آورده شده است. در این حالت دوز خود حجم تومور تغییر معنی داری در مقایسه با توزیع غیریکنواخت نانوذرات در حجم تومور بدون حاشیه حاوی نانوذرات نشان نداد. بیشترین فاکتور افزایش دوز برابر ۱/۱۹۴ و ۱/۰۱۹ برای بیشترین غلظت طلا (۳۰ mgr/gr) به ترتیب برای توزیع یکنواخت و توزیع غیریکنواخت در حجم تومور به دست آمد در حالی که حضور تیتانیوم در حجم تومور افزایش دوز معنی داری را نشان نمی دهد و برای آهن تنها در غلظت ۳۰ mgr/gr برای توزیع یکنواخت افزایش ۷٪ مشاهده شد. گادولینیوم در مقایسه با طلا افزایش دوز کمتری را نشان داد. برای این غلظت (۳۰ mgr/gr) با توزیع غیریکنواخت در حجم تومور فاکتور افزایش دوز در حاشیه پیرامونی تومور برابر ۱/۰۶۵ محاسبه شد. با توجه به نتایج جدول ۲ توزیع غیریکنواخت نانوذرات در مقایسه با توزیع یکنواخت، افزایش دوز کمتری را تخمین می زند. میانگین این کاهش دوز برای غلظت های مورد مطالعه طلا و گادولینیوم به ترتیب برابر ۱۰/۷٪ و ۷/۷٪ محاسبه

تابع شعاعی دوز، $(g(r))$ ، در فواصل مختلف در نمودار ۲ نشان داده شده است که با منطبق کردن یک منحنی ۶ متغیره ای (با ضریب رگرسیون ۰/۹۹۸۴) نحوه تغییرات تابع شعاعی دوز بر حسب فاصله ارائه شده است. حداکثر خطای تجمعی در محاسبه تابع شعاعی دوز، در دورترین فاصله و برابر با ۱/۹۹٪ بود.

عدم قطعیت تجمعی گزارش شده برای توابع شعاعی به دست آمده در مطالعه حاضر از طریق $\sqrt{\sigma_r^2 + \sigma_{r_0}^2}$ محاسبه شد (نمودار ۲).



نمودار ۲: تابع شعاعی دوز، $g(r)$ ، برای چشمه ایریدیم-۱۹۲

نبودن کامل نانوذرات تزریقی) تغییر معنی‌داری در فاکتورهای افزایش دوز در خود حجم تومور ایجاد نکرد ولی افزایش دوز محسوسی در بافت‌های سالم حاشیه‌ای اطراف تومور حاصل شد.

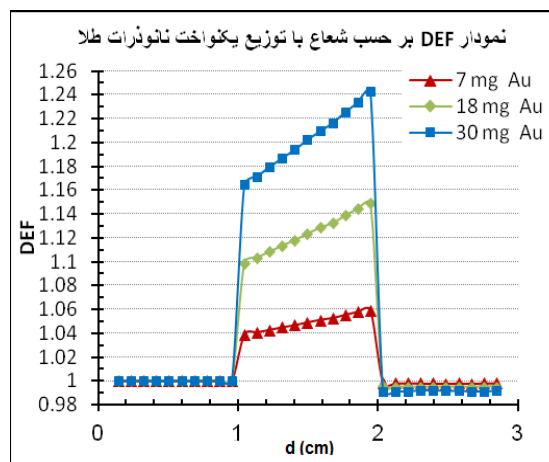
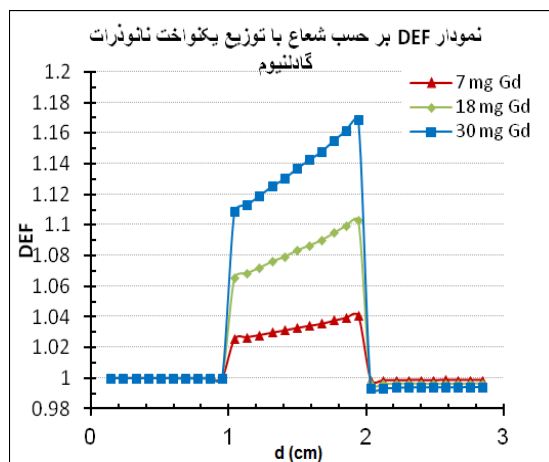
شد. هر چند برای حالت توزیع غیریکنواخت نانوذرات در حجم تومور، وجود نانوذرات در مجاورت تومور (وجود نانوذرات خارج از حجم تومور در بافت‌های سالم مجاور تومور به دلیل عدم هدفمند

جدول ۲: مقادیر میانگین فاکتور افزایش دوز در کل حجم تومور (DEF) برای توزیع یکنواخت و غیریکنواخت

غلظت (mgr/gr)	نانوذرات طلا ۷۹	نانوذرات گادولینیوم ۶۴	نانوذرات آهن ۲۶	نانوذرات تیتانیوم ۲۲
توزیع یکنواخت				
۷	۱/۰۴۷	۱/۰۳۳	۱/۰۰۲	۱/۰۰۰
۱۸	۱/۱۱۸	۱/۰۸۳	۱/۰۰۵	۱/۰۰۰
۳۰	۱/۱۹۴	۱/۱۳۶	۱/۰۰۷	۱/۰۰۰
توزیع غیریکنواخت				
۷	۱/۰۰۴	۱/۰۰۲	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰
۱۸	۱/۰۱۲	۱/۰۰۷	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰
۳۰	۱/۰۱۹	۱/۰۱۲	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰
توزیع غیریکنواخت: دوز حاشیه حاوی نانوذرات در پیرامون تومور				
۲+۷	۱/۰۱۳	۱/۰۱۱	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰
۵+۱۸	۱/۰۳۶	۱/۰۲۵	۱/۰۰۲	۱/۰۰۰
۸+۳۰	۱/۰۶۵	۱/۰۴۲	۱/۰۰۵	۱/۰۰۱

افزایش دوز با نفوذ در عمق تومور برای طلا و گادولینیوم و برای غلظت‌های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr به ترتیب ۱/۱۹٪، ۴/۵٪، ۱/۱۹٪ و ۱/۱۰٪، ۳/۶٪، ۵/۴٪ محاسبه شد. مقادیر نشان داده شده بعد از عمق ۲ cm در واقع بیانگر افزایش دوز نیستند بلکه کاهش دوز بعد از حجم تومور را نشان می‌دهند. در تمام موارد وجود نانوذرات دوز عمق‌های قبل از تومور را تغییر نداده است.

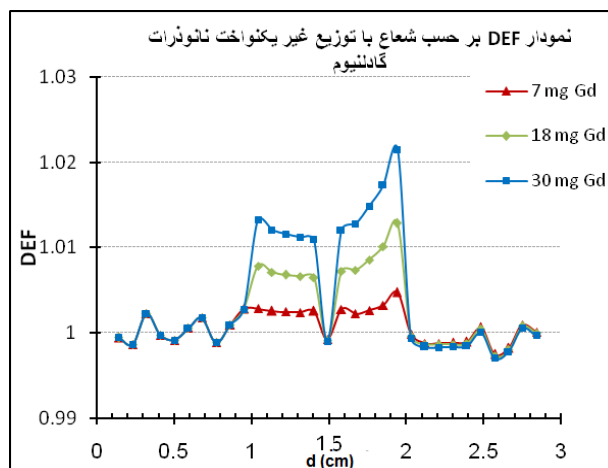
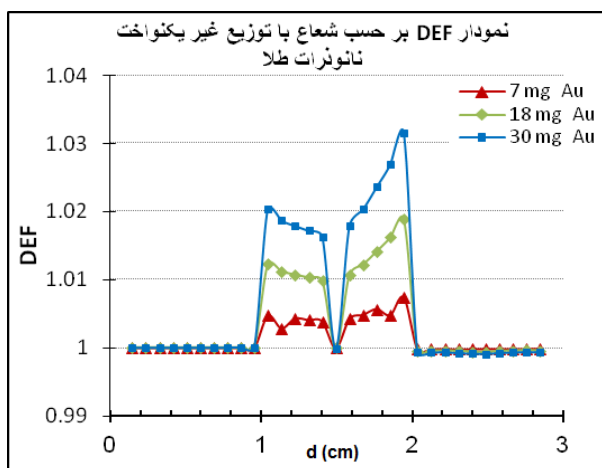
در نمودار ۳ با فرض حضور نانوذرات تنها در حجم تومور تغییرات دوز در داخل و بیرون تومور بر حسب تابعی از فاصله شعاعی از مرکز تومور در حالت توزیع یکنواخت برای طلا و گادولینیوم نشان داده شده است. فاکتور افزایش دوز با افزایش عمق نفوذ در داخل تومور افزایش می‌یابد و به ماکزیمم مقدار خود در انتهای تومور می‌رسد. میزان



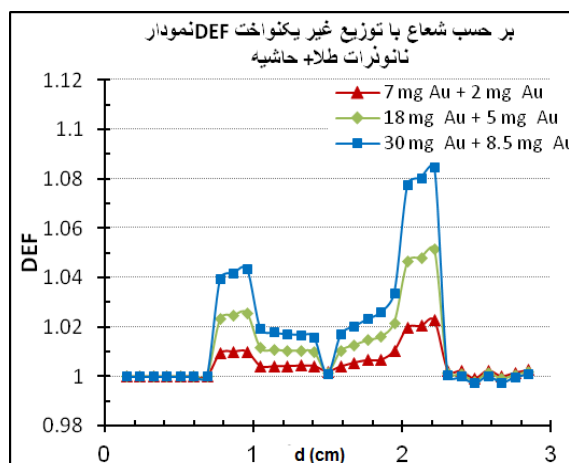
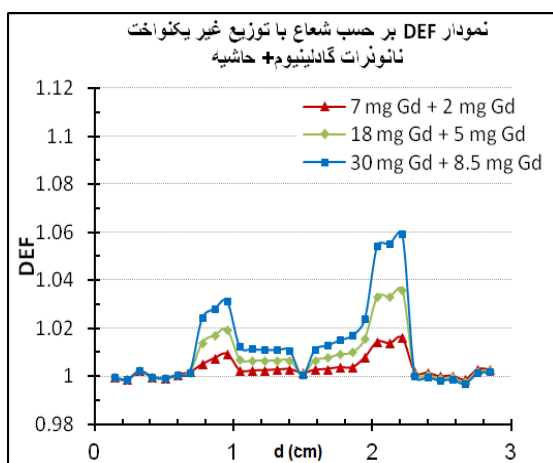
نمودار ۳: نمودارهای فاکتور افزایش دوز، DEF، برای توزیع یکنواخت نانوذرات طلا و گادولینیوم با غلظت‌های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr در حجم تومور تحت تابش با چشمه ایریدیم-۱۹۲ بر روی محور عمود بر محور مرکزی چشمه

در نمودار ۵ چگونگی فاکتورهای افزایش دوز بر حسب فاصله از چشمه برای توزیع غیریکنواخت نانوذرات به علاوه حاشیه‌ای با حضور نانوذرات رسم شده است. وجود نانوذرات در حاشیه پیرامونی تومور افزایش دوز ماکزیمی تا ۸ و ۶٪ به ترتیب برای طلا و گادولینیوم را موجب می‌شود. میانگین این افزایش دوز در حاشیه‌ای با وجود ۸/۵ mgr/gr طلا ۶/۵٪ تخمین زده شد (جدول ۲).

با توجه به نمودار ۴ برای توزیع غیریکنواخت نانوذرات در حجم تومور که تقریباً صحیح‌تری از پخش نانوذرات در تومور خواهد بود فاکتورهای افزایش دوز بسته به غلظت نانوذات از ابتدای ورود اشعه به تومور تا مرکز تومور (بدون نانوذره) کاهش می‌یابد و سپس رو به انتهای تومور دوباره افزایش می‌یابد و این افزایش در نیمه دوم بیشتر است. در حالت توزیع غیریکنواخت فاکتور افزایش دوز در تمام عمق تومور کمتر از توزیع یکنواخت است. توجه شود که مقدار ماده به کار رفته در حالت یکنواخت و غیریکنواخت یکسان است.



نمودار ۴: نمودارهای فاکتور افزایش دوز، DEF، برای توزیع غیریکنواخت نانوذرات طلا و گادولینیوم با غلظت‌های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr در حجم تومور تحت تابش با چشمه ایریدیم-۱۹۲ در فواصل شعاعی مختلف بر روی محور عمود بر محور مرکزی چشمه



نمودار ۵: نمودارهای فاکتور افزایش دوز، DEF، برای تومور تحت تابش با چشمه ایریدیم-۱۹۲ در فواصل شعاعی مختلف بر روی محور عمود بر محور مرکزی چشمه برای توزیع غیریکنواخت نانوذرات طلا و گادولینیوم با غلظت‌های ۷، ۱۸ و ۳۰ mgr/gr در حجم تومور به همراه حاشیه‌ای به ضخامت ۲/۷ mm با غلظت‌هایی از ۰.۲، ۰.۵، ۸/۵ mgr/gr

بحث

میانگین حاصل از قدرت‌های گرمای هوا در فواصل مختلف (با تغییرات 0.132) به عنوان قدرت گرمای هوا در فاصله $r_0 = 1 \text{ cm}$ بر اساس معادله ۲ ثابت آهنگ دوز چشمه ایریدیم- 192 ، Λ (cGy h⁻¹ U-1)، برابر با $1/127 \text{ cGy h}^{-1} \text{ U-1}$ تخمین زده شد. همانگونه که از شکل ۲ پیداست قدرت گرمای هوای چشمه محاسبه شده در فانتوم هوا در تطابق خوبی با فانتوم خلا است. این نتیجه نشان می‌دهد که در مقایسه با فرض محاسبه قدرت گرمای هوا در خلا (بر اساس توصیه پروتکل AAPM; TG-۴۳) پراکندگی طیف تابشی چشمه ایریدیم- 192 در هوا کاهش کرما در اثر تضعیف هوا در فواصل مختلف از چشمه را جبران می‌کند. لذا در اندازه‌گیری‌های عملی برای چشمه‌های براکی تراپی می‌توان اندازه‌گیری قدرت گرمای هوا را به جای خلا (که اجرای عملی آن در مرکز براکی تراپی عملاً کار وقت‌گیر و غالباً غیرممکن است) در هوا انجام داد. ثابت آهنگ دوز به دست آمده برای چشمه ایریدیم- 192 در مقایسه با نتایج سایر مطالعات با توجه به خطاهای مربوطه تطابق بسیار خوبی را نشان می‌دهد (۲۰۰۱۵-۲۲).

ثابت آهنگ دوز در مطالعه Karaiskos و همکاران، $1/116$ و در مطالعه Williamson و همکاران، $1/115$ بود که درصد اختلاف آنها با مطالعه حاضر به ترتیب 0.98 - و $1/06$ بود که این اختلاف نشان‌دهنده درصد کاهش دوز نسبت به حاضر است و ثابت آهنگ دوز در مطالعه Russel و همکارش $1/131$ و در مطالعه Kirov و همکاران $1/143$ بود که درصد اختلاف آنها با مطالعه حاضر مثبت و به ترتیب 0.35 و $1/45$ بوده است (۲۰۰۱۵-۲۲).

با توجه نمودار ۲ توابع شعاعی دوز ($g(r)$) محاسبه شده برای چشمه ایریدیم- 192 با فاصله از مرکز چشمه، r از یک تابع ۶ متغیره $g(r) = -3e^{-8r^6} - 4e^{-6r^5} + 0.000r^4 + 0.002r^3 + 0.009r^2 - 0.018r + 1.012$ پیروی می‌کند که ضریب همبستگی این تابع بسیار بالا و در حدود $0.99/8$ می‌باشد. بیشترین خطا در محاسبه تابع شعاعی در دورترین فاصله مورد بررسی ($r = 14 \text{ cm}$) به دلیل کاهش شار فوتونی 2% بود. همانگونه که از نمودار ۲ نتایج حاصله با داده‌های گزارش شده توسط Karaiskos و همکاران همخوانی

خوبی دارد به طوری که بیشترین اختلاف بین این دو سری از داده‌ها برای دورترین فاصله شعاعی کمتر از 2.75% بود (۱۵). با توجه به ثابت آهنگ دوز و توابع شعاعی به دست آمده بر اساس پروتکل AAPM, TG-۴۳ و تطابق بسیار خوب این پارامترها با نتایج معتبر گزارش شده می‌توان از صحت توزیع دوز چشمه ایریدیم- 192 شبیه‌سازی شده مطمئن بود و از آن برای بررسی فاکتورهای افزایش دوز در حضور نانوذرات استفاده کرد.

با توجه به داده‌های حاصله در جدول ۲ و بر اساس نمودارهای ۴،۳ و ۵ وجود نانوذرات در حجم تومور بهنگام براکی تراپی با چشمه ایریدیم- 192 می‌تواند افزایش دوزی را ایجاد کند که از نظر کاربردهای بالینی قابل ملاحظه است. این افزایش دوز با افزایش عدد اتمی نانوذرات مورد استفاده و نیز افزایش غلظت آنها به دلیل افزایش رخداد پدیده فوتوالکتریک افزایش می‌یابد. افزایش دوز جذبی تومور برای توزیع یکنواخت نانوذرات طلا و گادولینیوم با غلظت‌های 7 ، 18 و 30 mgr/gr برابر $4/7\%$ ، $11/8\%$ ، $19/4\%$ و $3/3\%$ ، $8/3\%$ ، $13/6\%$ محاسبه شد. نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که بکارگیری نانوذرات با اعداد اتمی پایین مانند آهن و تیتانیوم برای افزایش دوز تومور تأثیرگذار نیست. تعدادی از نتایج گزارش شده مطالعات Cho و همکاران، Gual و همکاران، Ghorbani و همکاران که در شرایط نزدیکتری با مطالعه حاضر بودند (۷،۳،۱۴،۲۳) در مقایسه با نتایج دیگران نتایج این مطالعه همخوانی خوبی داشتند به خصوص با نتایج گزارش شده توسط Gual و همکاران (میانگین درصد اختلافی در حدود 0.7%). بیشترین اختلاف ($7/6\%$) نتایج مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعه Cho و همکاران در غلظت 30 mgr/gr طلا مشاهده می‌شود. این اختلاف به دلیل تفاوت مدل چشمه ایریدیم- 192 به کار رفته در این دو مطالعه است (در مطالعه مذکور چشمه در وسط تومور کاشته شده است در حالی که در مطالعه حاضر چشمه در فاصله $1/5 \text{ cm}$ از مرکز تومور قرار داده شده است).

در حالت توزیع یکنواخت نانوذرات در حجم تومور (به شکل

پرتوهای پراکنده کم انرژی تر رسیده به عمق و نیز برد الکترون‌های حاصل از عمق‌های کمتر مرتبط دانست.

در هر دو حالت توزیع یکنواخت و غیریکنواخت زمانی که وجود نانوذرات محدود به حجم تومور باشد افزایش دوز تنها در حجم تومور رخ می‌دهد. اما در عمل و در کاربردهای بالینی با تمام تلاش‌های انجام شده برای نشاندار کردن هدفمند داروها مانند داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی باز هم تجمعی از این مواد در خارج بافت هدف وجود خواهد داشت. در مطالعه حاضر نیز برای نزدیک شدن به آنچه در عمل در کاربردهای نانوذرات برای افزایش دوز های تشعشعی با آن مواجه خواهیم بود، با در نظر گرفتن حاشیه‌ای به ضخامت $2/7 \text{ mm}$ و غلظت $2, 5$ و $8/5 \text{ mgr/gr}$ در حالت توزیع غیریکنواخت نانوذرات در حجم تومور، وجود نانوذرات در بافت های سالم پیرامونی (حاشیه + نانوذرات) افزایش دوزی برابر $1/3, 3/6, 6/5$ و $1/1, 2/5, 4/2$ به ترتیب برای طلا و گادولینیوم نتیجه می‌دهد. این مسأله کاربرد نانوذرات با اعداد اتمی بالا را دچار مشکل خواهد کرد چرا که این امر به معنی افزایش دوز بافت سالم پیرامون تومور خواهد بود. با هدفمند کردن بهتر نانوذرات نشان‌دار شده برای کاهش دوز ناحیه سالم حاوی نانوذرات مجاور تومور می‌توان این قسمت‌ها را در داخل حجم درمان بالینی (CTV: Clinical Treatment Volume) محصور نگه داشت تا این مشکل را به حداقل رسانند. در این مطالعه اثر افزایش دوز ناشی از نانوذرات با اعداد اتمی بالا بر اساس مخلوط آب و این مواد در نظر گرفته شده است که در مطالعه دیگر در حال انجام توزیع نانوذرات با مدل دقیق‌تری که در مقیاس نانو ($9-10 \text{ m}$) شبیه سازی می‌شود. در حال انجام است.

نتیجه‌گیری

وجود نانوذرات با اعداد اتمی بالا مانند طلا و گادولینیوم در حجم تومور با افزایش احتمال رخداد پدیده فوتوالکتریک باعث افزایش دوز جذبی خواهد شد که می‌تواند از لحاظ درمان تشعشعی سودمند باشد. افزایش عدد اتمی و نیز افزایش غلظت نانوذرات در حجم تومور (چنانچه سمیت ایجاد نکند) فاکتور افزایش دوز بیشتری را موجب می‌شود. توزیع غیریکنواخت به

مخلوط با آب) برای طلا افزایش دوزی تا حدود 20% حاصل می‌شود که از نظر کلینیکی موجب افزایش بهره‌درمانی تشعشعی در پایان یک دوره درمانی خواهد بود. به طور مثال چنانچه احتیاج به دریافت دوزی برابر با 40 Gy توسط تومور مورد نظر باشد حدود 8 Gy از این دوز می‌تواند به واسطه حضور نانوذرات ایجاد شود که این امر می‌تواند موجب کاهش زمان درمان لازم شود و دوز بافت‌های سالم نیز با این نسبت کاهش خواهد یافت.

بسیاری از تومورها به تدریج با افزایش حجم در قسمت‌های مرکزی دچار نکروز می‌شوند. خونرسانی و رگ زایی چنین تومورهایی به تدریج به سمت بخش‌های بیرونی بیشتر می‌شود لذا انتظار می‌رود که نفوذ و جذب نانوذرات در قسمت‌های مختلف تومور یکسان نباشد. تا آنجا که از مرور مطالعات دریافته‌ایم هیچگونه بررسی برای این حالت گزارش نشده است. برای توزیع غیریکنواخت (با مقدار ماده یکسان با توزیع یکنواخت) افزایش دوز برای نانوذره طلا با غلظت‌های $7, 18$ و 30 mgr/gr به ترتیب برابر با $4/0, 1/2, 1/9$ و برای نانوذرات گادولینیوم برابر با $2/0, 7/0, 1/2$ محاسبه شد. نتایج محاسبه شده در جدول ۲ و نمودار ۴ با اعمال غیریکنواختی وجود نانوذرات در حجم تومور با استفاده از رابطه $C=a \text{ EXP}(x)$ نشان می‌دهد که توزیع غیریکنواخت دوز کمتری (به طور میانگین $9/6\%$ و $7/1\%$ برای طلا و گادولینیوم) را در مقایسه با توزیع یکنواخت تخمین می‌زند. بنابراین در نظرگیری صحیح توزیع نانوذرات در حجم تومور برای محاسبه دقیق افزایش دوز حاصله بسیار حائز اهمیت است. با توجه به نمودار ۴، افزایش دوز در عمق‌های اولیه تومور به دلیل غلظت بالاتر نانوذرات بیشتر است و به تدریج به دلیل کاهش غلظت نانوذرات کاهش می‌یابد و در مرکز تومور (فاقد نانوذرات) به حداقل می‌رسد و سپس در نیمه دوم تومور به دلیل افزایش غلظت نانوذرات به تدریج افزایش یافته و به بیشترین مقدار در انتهای تومور می‌رسد. فاکتورهای افزایش دوز در نیمه عقبی تومور بزرگتر از نیمه جلویی است. دلیل این افزایش را شاید بتوان به دلیل افزایش پدیده فوتوالکتریک به واسطه افزایش

می‌شود. بنابراین اگر نشان‌دار کردن نانوذرات برای جذب حداکثری نانوذرات در حجم تومور و نفوذ حداقلی در بافت‌های سالم پیرامونی با موفقیت انجام شود، ایده استفاده از نانوذرات با اعداد اتمی بالا در براکی تراپی با چشمه‌های کم انرژی می‌تواند بهره درمان تشعشعی را بهبود دهد.

دلیل جذب نایکسان نانوذرات در قسمت‌های مختلف تومور بسته به عمق در مقایسه با توزیع یکنواخت (غیرواقعی) فاکتور افزایش دوز کمتری را نتیجه می‌دهد. بنابراین پیشنهاد می‌شود که در برآورد توزیع دوز تومور به واسطه حضور نانوذرات باید توزیع واقعی نانوذرات در نظر گرفته شود. وجود نانوذرات در بافت‌های سالم پیرامونی تومور منجر به افزایش دوز بافت سالم

References:

- 1- Ramm U, Damrau M, Mose S, Manegold K-H, Rahl CG, Böttcher HD. *Influence of CT contrast agents on dose calculations in a 3D treatment planning system*. *Physi Med Biol* 2001; 46(10): 2631-5.
- 2- Mesa AV, Norman A, Solberg TD, Demarco JJ, Smathers JB. *Dose distributions using kilovoltage x-rays and dose enhancement from iodine contrast agents*. *Phys Med Biol* 1999; 44(8): 1955-68.
- 3- Rose JH, Norman A, Ingram M, Aoki C, Solberg T, Mesa A. *First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(5): 1127-32.
- 4- Herold DM, Das IJ, Stobbe CC, Iyer RV, Chapman JD. *Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement*. *Int J Radiat Biol* 2000; 76(10): 1357-64.
- 5- Norman A, Ingram M, Skillen RG, Freshwater DB, Iwamoto KS, Solberg T. *X-ray phototherapy for canine brain masses*. *Radiat Oncol Investig* 1997; 5(1): 8-14.
- 6- Adam JF, Joubert A, Biston MC, Charvet AM, Pech M, Le Bas JF, et al. *Prolonged survival of Fischer rats bearing F98 glioma after iodine-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 603-11.
- 7- Cho SH, Jones BL, Krishnan S. *The dosimetric feasibility of gold nanoparticle-aided radiation therapy (GNRT) via brachytherapy using low-energy gamma/x-ray sources*. *Phys Med Biol* 2009; 54(16): 4889-905.
- 8- Hainfeld JF, Dilmanian FA, Slatkin DN, Smilowitz HM. *Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles*. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60(8): 977-85.
- 9- Biston MC, Joubert A, Adam JF, Elleaume H, Bohic S, Charvet AM, et al. *Cure of Fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays*. *Cancer Res* 2004; 64(7): 2317-23.
- 10- Berbeco RI, Ngwa W, Makrigiorgos GM. *Localized dose enhancement to tumor blood vessel endothelial cells via megavoltage X-rays and targeted gold nanoparticles: new potential for external beam radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 2011; 81(1): 270-6.

- 11- Ngwa W, Makrigiorgos GM, Berbeco RI. *Gold nanoparticle-aided brachytherapy with vascular dose painting: estimation of dose enhancement to the tumor endothelial cell nucleus*. Med Phys 2012; 39(1): 392-8.
- 12- Garnica-Garza HM. *Contrast-enhanced radiotherapy: feasibility and characteristics of the physical absorbed dose distribution for deep-seated tumors*. Phys Med Biol 2009; 54(18): 5411-25.
- 13- Cho SH. *Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study*. Phys Med Biol 2005; 50(15): N163-73.
- 14- Rodríguez Gual M, Alvarez Cardona CM, González LYC, García. JR. *Use of nanoparticles in brachytherapy-an alternative for enhancing doses in cancer treatment*. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering; 2009 Sep 7-12, Munich, Germany, IFMBF Proceedings Volume 25/1; 2005: 504-47.
- 15- Karaiskos P, Angelopoulos A, Sakelliou L, Sandilos P, Antypas C, Vlachos L, et al. *Monte Carlo and TLD dosimetry of an ¹⁹²Ir high dose-rate brachytherapy source*. Med Phys 1998; 25(10): 1975-84.
- 16- *ENSDF Decay data in the MIRSD (medical internal radiation dose) format for ¹⁹²Ir* [Cited 2012 Sep] Available from: [http://www.ornl.gov/ptp/ptp%20library/library/DoE/bnl/nuclide data/MIRIr 192. html](http://www.ornl.gov/ptp/ptp%20library/library/DoE/bnl/nuclide%20data/MIRIr%20192.html).
- 17- Baltas D, Karaiskos P, Papagiannis P, Sakelliou L, Loeffler E, Zamboglou N. *Beta versus gamma dosimetry close to Ir-192 brachytherapy sources*. Med Phys 2001 Sep;28(9):1875-82.
- 18- Nath R, Anderson LL, Luxton G ,Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. *Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM radiation therapy committee task group No. 43. American association of physicists in medicine*. Med Phys 1995; 22(2): 209-34.
- 19- Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. *Update of AAPM task group No. 43 report: a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations*. Med Phys 2004; 31(3): 633-74.
- 20- Williamson JF, Li Z. *Monte Carlo aided dosimetry of the microselectron pulsed and high dose-rate ¹⁹²Ir sources*. Med Phys 1995; 22(6): 809-19.
- 21- Russell KR, Ahnesjo A. *Dose calculation in brachytherapy for a ¹⁹²Ir source using a primary and scatter dose separation technique*. Phys Med Biol 1996; 41(6): 1007-24.
- 22- Kirov A, Williamson JF, Meigooni AS, Zhu Y. *TLD, diode and Monte Carlo dosimetry of an ¹⁹²Ir source for high dose-rate brachytherapy*. Phys Med Biol 1995; 40(12): 2015-36.
- 23- Ghorbani M, Pakravan D, Bakhshabadi M, Meigooni AS. *Dose enhancement in brachytherapy in the presence of gold nanoparticles: a Monte Carlo study on the size of gold nanoparticles and method of modelling*. Nukleonika 2012; 57(3): 401-6.

Effect of Uniform and Non-uniform High-z Nanoparticles Distribution in Tumor Volume on Dose Enhancement Factor During 192Ir Brachytherapy

Zabihzadeh M(PhD)^{*1}, Arefian S(MSc)²

^{1,2}Department of Medical Physics, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Received: 4 Dec 2012

Accepted: 12 Sep 2013

Abstract

Introduction: Irradiation of loaded tumor with high-Z nanoparticles with low energy photon of 192Ir source during brachytherapy increases absorbed dose of tumor due to increase in possibility of photoelectric phenomena. Therefore, this study aimed to investigate dose enhancement due to nanoparticles (NPs) with different atomic numbers and concentrations as well as effect of NPs distribution (uniform & non- uniform) on dose enhancement.

Methods: Dosimetric parameters of HDR-192Ir source (MicroSelectron model) were calculated by MCNP-4C code on the basis of recommendations of AAPM, TG-43. A tumor (1 cm³) loaded with uniform and non-uniform distribution of 7, 18 and 30 mgr/gr of 79Au, 64Gd, 26Fe and 22Ti in water phantom (30×30×30 cm³) was simulated.

Results: DEF of 4.7% to 19.4% and 3.3 to 18.6% were calculated respectively for uniform distribution of 79Au and 64Gd with 7 to 30 mgr/gr concentrations. For non-uniform distribution these values were 0.4% to 1.9% and 0.2% to 1.2%, respectively. Increased dose of the peripheral-health tissue due to presence of 2 to 8.5 mgr/gr of 79Au and 64Gd was estimated from 1.3% to 6.5% and 1.1% to 4.2%, respectively.

Conclusion: increase of atomic number and concentrations of NPs enhance the absorbed dose due to increased possibility of photoelectric phenomena. Non-uniform distribution of NPs underestimated dose compared to uniform distribution; therefore, considering accurate NPs distribution inside the tumor volume is crucial to calculation of dose enhancement. Targeted labeling of NPs for the maximum absorption by tumor and for the minimal penetration into peripheral tissues has potential to increase radiation therapeutic ratio.

Keywords: Brachytherapy; Dose Enhancement; Monte Carlo Simulation; Nanoparticles Distribution Function

This paper should be cited as:

Zabihzadeh M, Arefian S. *Effect of uniform and non-uniform high-z nanoparticles distribution in tumor volume on dose enhancement factor during 192Ir brachytherapy*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013; 21(5): 587-98.

***Corresponding author: Tel: +98 611 3332066, Email: zabihzadeh@razi.tums.ac.ir**