





دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده فیزیک

طراحی یک مجموعه شکل دهنده طیف (BSA) برای رآکتور مینیاتوری اصفهان
(MNSR) جهت استفاده در درمان توسط گیراندازی نوترون در بور (BNCT)

پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیک - هسته‌ای

هاجر توکلی زانیانی

استاد راهنما

دکتر سید ظفرالله کلانتری

۱۳۹۰



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده فیزیک

پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی فیزیک هسته‌ای

تحت عنوان

طراحی یک مجموعه شکل دهنده طیف (BSA) برای رآکتور مینیاتوری MNSR اصفهان
جهت استفاده در درمان توسط گیراندازی نوترون در بور (BNCT)

توسط

هاجر توکلی زانیانی

در تاریخ ۹۰/۶/۲۶ توسط کمیته‌ی تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

۱- استاد راهنمای پایان‌نامه دکتر سید ظفرالله کلانتری

۲- استاد مشاور پایان‌نامه دکتر احمد شیرانی

۳- استاد مدعو دکتر منصور حقیقت

۴- استاد داور داخلی و نماینده تحصیلات تکمیلی دکتر حسن علامت ساز

سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده دکتر فرهاد شهبازی

مشکر و قدردانی

حمد، سپاس و ستایش بی حد خدای متعال را که بار دیگر مرا مهیون اقیانوس بی بدیل و بی کران الطاف و مهربانی خود قرار داد و در پهنای تازه از علم و دانش را در برابر من گشود، با همبندی وجود و با خضوع و خشوع، خداوند منان را شاکرم برای حرآنچه به لطف و رحمت خویش به من ارزانی داشته و حرآنچه به حکمت خویش از من دریغ نموده است.

امکون که توانسته‌ام به یاری ذات پاک حق تعالی مطلقاً دیگر از تحصیل‌اتم را پشت سر گذاشته و قدمی دیگر در راستای اعتلای خود و جامه‌ام بردارم بر خود واجب می‌دانم مراتب مشکر و قدردانی خود را از تمام کسانی که در این مرحله یاریگر و مشوق من بوده‌اند، اعلام دارم.

پیش از هر چیز لازم می‌دانم از اعضهای محیط سراسر پر مهر خانواده‌ام و به ویژه از پدر و مادر عزیز و گرامی‌ام که نه تنها در این مقطع، که در تمامی مراحل زندگی به همراه، پشتیبان و مشوقم بوده‌اند، خاضعانه و خاشعانه مشکر و سپاسگزاری نمایم.

در کلیه مراحل تحقیق و تدوین این پایان‌نامه از کمک و راهنمایی استاد ارجمند و بزرگوار بر خورده‌ام که لازم است مراتب قدردانی و مشکر خالصانه خود را نسبت به آنان ابراز نمایم. از آقای دکتر کلاتری، استاد راهنمای پایان‌نامه که در طی این مدت نظرات سودمند ایشان راه‌گشای راهم بوده است، کمال مشکر و قدردانی را دارم. بی‌شک بدون راهنمایی‌های ارزنده و پیگیری‌های مداوم ایشان، انجام این پایان‌نامه میسر نبود. همچنین، از آقای دکتر شیرانی که از مشاوره‌های ایشان بهره‌مند شدم مشکر می‌کنم. از آقایان دکتر علامت‌ساز و دکتر حقیقت که زحمت دآوری این پایان‌نامه را متقبل شدند و با حضور در جلسه دفاع از پایان‌نامه، نکات مفیدی را یادآوری نمودند، مشکر می‌کنم.

بر خود لازم می‌دانم از آقایان باسرکاسه ساز و حسن و ثویان و خانم لیلا نخبگر که در این مدت نهایت لطف را به من داشته‌اند خالصانه مشکر کنم و آرزوی موفقیت را برایشان دارم. همچنین از هم‌دستی دوستان ارجمند و بزرگوارم که دوران تحصیل در این دانشگاه را به دوره‌ای سرشار از نشاط، شادابی و خاطره تبدیل نمودند، صمیمانه مشکر می‌کنم. سرفرازی، شادکامی، پیروزی و موفقیت روزافزون این عزیزان، آرزوی همیشگی من است.

با بزرگوگی،

دانشگاه صنعتی اصفهان، شهریورماه ۱۳۹۰

کلیه‌ی حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع
این پایان‌نامه (رساله) متعلق به دانشگاه صنعتی
اصفهان است.

تقدیم به آنان که وجودم جز بدیه وجودشان نیست:

پدر و مادر عزیز و فداکارم،

و تقدیم به

مادری، سوده و سینا مهربانم

فهرست مطالب

<u>عنوان</u>	<u>صفحه</u>
فهرست مطالب.....	هشت
چکیده.....	۱
فصل اول: مقدمه	
۱-۱ اصول BNCT.....	۲
۲-۱ تاریخچه BNCT.....	۴
۳-۱ دلیل استفاده از بور.....	۵
۴-۱ حامل های بور.....	۸
۵-۱ چشمه های نوترون.....	۹
۱-۵-۱ رآکتورهای هسته ای.....	۹
۲-۵-۱ شتابدهنده ها.....	۱۱
الف- شتابدهنده های پروتون.....	۱۲
ب- شتابدهنده های الکترون.....	۱۳
ج- شتابدهنده ها دوترون.....	۱۴
۳-۵-۱ مولدهای نوترون.....	۱۴
۴-۵-۱ چشمه های کالیفورنیوم.....	۱۴
۶-۱ پارامترهای مؤثر باریکه نوترون در BNCT.....	۱۵
۵-۱ مجموعه شکل دهنده طیف.....	۱۵
الف- کند کننده.....	۱۶
ب- موازی ساز.....	۱۶
پ- بازتابنده.....	۱۶
ت- فیلتر گاما.....	۱۶
ث- فیلتر نوترون های حرارتی.....	۱۶
۸-۱ فانتوم.....	۱۷
۹-۱ وضعیت بیمار نسبت به چشمه نوترون و BSA.....	۱۷
فصل دوم: شرایط لازم برای پرتو نوترون و طراحی های انجام شده برای مجموعه شکل دهنده طیف	
۱-۲ مقدمه.....	۲۰
۲-۲ پارامترهای لازم برای پرتو نوترون در BNCT.....	۲۰
۱-۲-۲ پارامترهای تعریف شده در هوا (In-air parameter).....	۲۱
الف- شار نوترون های فوق حرارتی.....	۲۱
ب- نسبت دز نوترون های سریع به شار نوترون های فوق حرارتی.....	۲۱
پ- نسبت دز گاما به شار نوترون های فوق حرارتی.....	۲۱
ت- نسبت شار نوترون های سریع به شار نوترون های فوق حرارتی.....	۲۲

۲۲	ث - نسبت جریان نوترون به شار نوترون
۲۳	۲-۲-۲ پارامترهای تعریف شده در فانتوم (In-phantom parameter)
۲۶	الف - عمق مفید یا AD (Advantage Depth)
۲۶	ب - بازده درمانی یا (Therapeutic Gain)
۲۶	الف - آهنگ عمق مفید دز یا ADDR
۲۶	الف - زمان درمان TT (Treatment Time)
۲۷	۳-۲ طراحی یک مجموعه شکل دهنده طیف (BSA)
۲۸	۱-۳-۲ کندکننده
۳۱	۲-۳-۲ بازتابنده
۳۱	۳-۳-۲ موازی ساز
۳۲	۴-۳-۲ فیلتر گاما
۳۳	۵-۳-۲ فیلتر نوترون‌های حرارتی
۳۳	۴-۲ طراحی یک مجموعه شکل دهنده طیف برای رآکتور
۳۳	۱-۴-۲ مجموعه شکل دهنده طیف رآکتور چین (IHNI)
۳۴	۲-۴-۲ مجموعه شکل دهنده طیف رآکتور فنلاند (FIR۱)
۳۵	۳-۴-۲ مجموعه شکل دهنده طیف رآکتور تایوان (THOR)
۳۵	۴-۴-۲ مجموعه شکل دهنده طیف رآکتور آمریکا
۳۶	۵-۴-۲ مجموعه شکل دهنده طیف رآکتور ایتالیا (TAPIRO)

فصل سوم: استفاده از کد MCNP برای طراحی یک BSA

۳۹	۱-۳ مقدمه
۳۹	۲-۳ روش مونت کارلو
۳۹	۳-۳ تاریخچه و مراحل تکمیل کد MCNP
۴۰	۴-۳ کد MCNP
۴۱	۵-۳ اطلاعات بر همکنش‌های هسته‌ای
۴۱	۶-۳ رویکرد کد MCNP (ورودی-پردازش-خروجی)
۴۲	۷-۳ فایل ورودی کد MCNP
۴۲	۸-۳ کارت‌های سلول
۴۳	۹-۳ کارت‌های سطوح
۴۳	۱۰-۳ کارت‌های اطلاعات
۴۴	۱-۱۰-۳ نوع مسئله (ذره ترابرد شده)
۴۴	۲-۱۰-۳ معرفی مواد
۴۴	۳-۱۰-۳ تعیین حجم سلول
۴۶	۴-۱۰-۳ اهمیت سلول‌ها
۴۶	۵-۱۰-۳ تعیین مساحت سطح
۴۶	۶-۱۰-۳ تعریف چشمه
۴۶	الف - چشمه عمومی با دستور SDEF

۴۷	چشمه بحرانی با دستور KCODE	ب-۱-۳
۴۷	خروجی خواسته شده از کد MCNP	۷-۱-۳
۴۸	دستور بازه بندی انرژی تالی	۸-۱-۳
۴۸	کارت های انرژی دز و تابع	۹-۱-۳
۴۹	کارت FMn	۱۰-۱-۳
۴۹	دستورات اجرایی	۱۱-۳
۴۹	رسم هندسه و اجرای برنامه	۱-۱۱-۳
۵۰	رسم نمودار سطح مقطع ها	۲-۱۱-۳
۵۰	رسم نمودار کارت های درخواست	۳-۱۱-۳
۵۰	طراحی یک BSA با استفاده از کد MCNP	۱۲-۳
۵۰	طراحی قسمت های مختلف یک BSA	۱-۱۲-۳
۵۱	تعیین پارامترهای مورد نیاز باریکه با استفاده از کد MCNP	۲-۱۲-۳
۵۱	الف- محاسبه پارامترهای در هوا	
۵۲	ب- محاسبه پارامترهای در فانتوم	
فصل چهارم: طراحی BSA برای رآکتور MNSR		
۵۳	مقدمه	۱-۴
۵۳	رآکتور MNSR	۲-۴
۵۴	اجزای رآکتور	۳-۴
۵۴	قلب رآکتور	۱-۳-۴
۵۵	بازتابنده	۲-۳-۴
۵۵	آشکار سازهای داخلی	۳-۳-۴
۵۵	کانال های پرتو دهی یا محل پرتو دهی	۴-۳-۴
۵۶	وسیله تنظیم رآکتیویته	۵-۳-۴
۵۶	کند کننده و سرد کننده رآکتور	۶-۳-۴
۵۶	مخزن رآکتور (ظرف در بر گیرنده)	۷-۳-۴
۵۶	سیستم کنترل و کنسول کنترل	۸-۳-۴
۵۶	میله کنترل	۹-۳-۴
۵۷	استخر آب رآکتور	۱۰-۳-۴
۵۷	سیستم های پرتو دهی	۱۱-۳-۴
۵۷	کانال خشک	۱۲-۳-۴
۵۹	طراحی یک مجموعه شکل دهنده طیف برای رآکتور MNSR	۴-۴
۶۰	طراحی با کند کننده Al ₂ O ₃ و Al	۱-۴-۴
۶۰	طراحی با کند کننده فلوئنتال	۲-۴-۴
۷۰	طراحی با بازتابنده و موازی ساز سرب	۳-۴-۴
۸۲	نتیجه گیری	
۸۴	مراجع	

چکیده

درمان توسط گیر اندازی نوترون به وسیله بور یا (BNCT) Boron Neutron Capture Therapy یکی از روش‌های مورد توجه در درمان بعضی سرطان‌ها از جمله تومورهای مغزی به نام گلیوبلاستوما، است. در این روش درمان، ابتدا بور به صورت یک ترکیب خاص که به وسیله مواد تومور دوست نشان‌دار شده است درون تومور متمرکز می‌شود، سپس یک باریکه از نوترون‌های فوق حرارتی با انرژی و شدت مناسب بر روی منطقه تومور تابانده می‌شود. انرژی نوترون‌های فوق حرارتی با عبور از بافت‌های مختلف سر، کاهش یافته و به نوترون حرارتی تبدیل می‌شوند. در اثر واکنش نوترون‌های حرارتی با بور درون تومور، ذرات آلفا و لیثیم که ذراتی پر انرژی با برد کم (در حدود ابعاد سلول) هستند به وجود می‌آید که انرژی خود را در محدوده سلول سرطانی تخلیه می‌کنند و باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌شوند. یکی از چشمه‌های مهم برای این منظور رآکتورهای هستند. طیف نوترون مورد استفاده در BNCT باید دارای شار بالا در محدوده نوترون‌های فوق حرارتی باشد. علاوه بر این شار نوترون برای این که طیف نوترون اثر بهینه‌ای در درمان داشته باشد باید دارای مشخصه‌هایی باشد که از طرف آژانلی انرژی بین‌المللی تعیین شده است. در این پایان نامه امکان استفاده از رآکتور مینیاتوری اصفهان (MNSR) به عنوان چشمه نوترون برای BNCT مورد بررسی قرار گرفته است. برای این منظور طراحی یک مجموعه شکل دهنده طیف و پارامترهای مورد نیاز برای رآکتور مینیاتوری اصفهان، با استفاده از کد MCNP4C شبیه‌سازی شده است. محاسبات ما نشان می‌دهد که اولاً شار نوترون تولید شده در رآکتور MNSR اصفهان قابلیت استفاده در BNCT را دارد، ثانیاً با تعیین نوع مواد، شکل و ابعاد آن برای شکل دهنده طیف نوترون، طراحی بهینه برای BSA این رآکتور ارائه شده است.

کلمات کلیدی: نوترون درمانی، BNCT، رآکتور MNSR اصفهان، شبیه‌سازی مونت کارلو

فصل اول

مقدمه

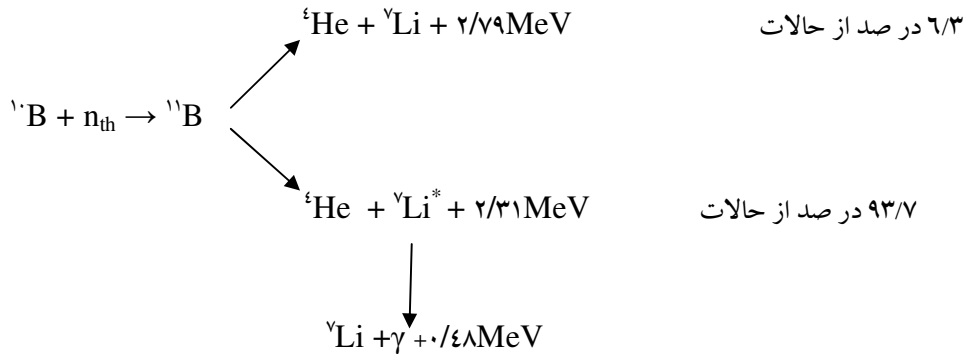
امروزه روش‌های درمانی مانند جراحی، رادیوتراپی، شیمی درمانی و... توانسته‌اند برخی از انواع سرطان‌ها را درمان کنند ولی درمان برخی از سرطان‌ها هنوز ناموفق مانده است. درمان ایده‌آل باید به نحوی باشد که تمام سلول‌های سرطانی مورد حمله قرار گیرند، بدون آن که به بافت‌های سالم آسیبی برسد [۱].

درمان به وسیله گیراندازی نوترون توسط بور یا BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) به عنوان یک روش جدید در درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته است. این روش به خصوص برای درمان تومورهای مغزی (گلیوبلاستوما مولتی فرم) مطرح است و بسیار مؤثر و امید بخش به نظر می‌رسد به طوری که کشورهای زیادی برای دستیابی به آن در تلاش هستند. این روش برای درمان سرطان‌های دیگر مثل سر و گردن، دهان، تیروئید، لوزالمعده، سینه و... نیز مورد توجه است. در این فصل ابتدا اصول این روش توضیح داده می‌شود و سپس کار تحقیقاتی که در این پایان نامه در این زمینه انجام داده‌ایم معرفی می‌گردد.

۱-۱ اصول BNCT

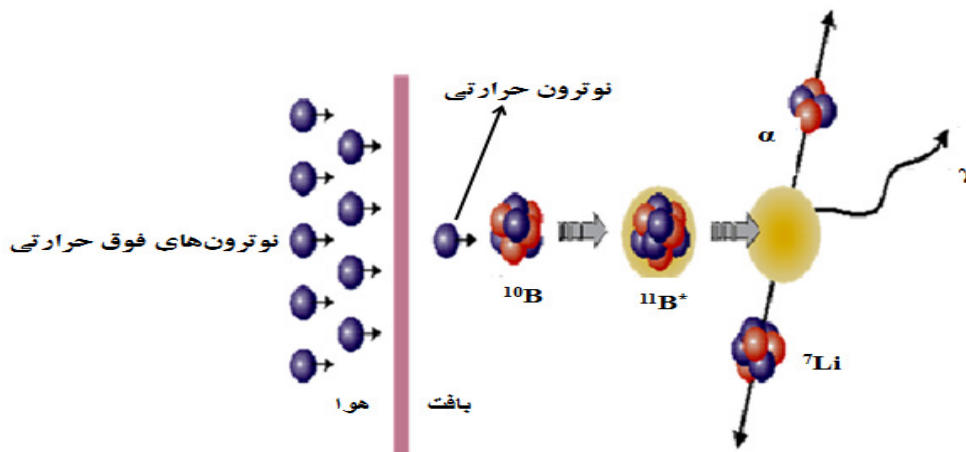
درمان به وسیله گیراندازی نوترون توسط بور یا BNCT یک روش جدید در درمان تومورهای مغزی است. در این روش ابتدا بور به صورت یک ترکیب شیمیایی خاص که به وسیله مواد تومور دوست نشان‌دار شده است به بدن بیمار وارد شده و درون تومور متمرکز می‌شود. سپس یک باریکه نوترون فوق حرارتی (نوترون با انرژی بین 0.05eV تا 10keV) به سمت سر بیمار تابانده می‌شود [۲]، نوترون‌ها با عبور از بافت‌های سر انرژی خود را در اثر برخورد‌های الاستیک از دست می‌دهند و به نوترون‌های حرارتی (نوترون با انرژی کمتر از 0.05eV) تبدیل می‌شوند، فرآیندی که حرارتی کردن نام دارد. نوترون‌های حرارتی توسط هسته‌های ^{10}B گیراندازی می‌شوند و ^{10}B به ^{11}B که

در حالت برانگیخته قرار دارد تبدیل می‌شود، هسته‌های این اتم به مدت خیلی کوتاهی در حدود 10^{-12} ثانیه در حالت برانگیخته می‌مانند، سپس ^{11}B شکافته شده و به ذرات لیتیوم و آلفا تبدیل می‌شود و در حدود ۹۴ درصد از موارد اشعه گاما نیز منتشر می‌شود [۳]. ذرات لیتیوم و آلفا باردار هستند و توان توقف بالا و برد کوتاهی از مرتبه ابعاد سلول دارند (کمتر از $10\ \mu\text{m}$). سلول‌های سرطانی به علت جذب انرژی جنبشی ذرات لیتیوم و آلفا از بین می‌روند. این فرآیند در واکنش زیر نشان داده شده است [۴]:



ذرات حاصل از واکنش بور با نوترون، لیتیوم و آلفا هستند که در ۹۳/۷ درصد از حالات پرتوهای گاما نیز داریم. در ۶/۳ درصد از حالات، ذرات آلفا دارای انرژی $1/78\text{MeV}$ و برد $9/8\ \mu\text{m}$ و ذرات لیتیوم دارای انرژی $1/01\text{MeV}$ و برد $5/4\ \mu\text{m}$ هستند. در ۹۳/۷ درصد از حالات ذرات آلفا دارای انرژی $1/4\text{MeV}$ و برد $2/7\ \mu\text{m}$ و ذرات لیتیوم دارای انرژی $0/84\text{MeV}$ و برد $1/4\ \mu\text{m}$ و پرتوی گاما با انرژی $0/48\text{MeV}$ را دارند [۵]. برد این ذرات در حدود ابعاد سلول است (ابعاد سلول در حدود $10\ \mu\text{m}$ – $20\ \mu\text{m}$) بنابراین انرژی خود را در محدوده سلول تخلیه می‌کنند و آسیبی به سلول‌های مجاور نمی‌رسانند [۶].

در شاخه BNCT طیف انرژی نوترون‌ها از سه قسمت تشکیل شده است؛ نوترون‌های حرارتی که شامل نوترون‌های با انرژی کمتر از $0/5\text{eV}$ است. نوترون‌های فوق حرارتی، نوترون با انرژی بین 10keV – $0/5\text{eV}$ را شامل می‌شود و نوترون‌های سریع، نوترون با انرژی بین 20MeV – 10keV است. واکنش بور با نوترون‌های حرارتی دارای احتمال بالایی است. این احتمال همان‌طور که می‌دانیم با سطح مقطع جذب هسته‌ای بور نشان داده می‌شود. برای مثال سطح مقطع جذب بور برای نوترون‌های با انرژی $0/25\text{eV}$ (نوترون حرارتی)، 3837 بارن است و برای نوترون با انرژی 10keV ، 6 بارن است. نوترون‌ها در اثر برهمکنش با بافت کند می‌شوند، به این معنی که انرژی شروع نوترون، انرژی‌ای که از چشمه می‌آید، اگر سریع یا فوق حرارتی باشد در اثر این برهمکنش‌ها در عمق تومور به حرارتی تبدیل می‌شود. روند ورود نوترون و واکنش آن با بور در بافت در شکل (۱-۱) نشان داده شده است.



شکل (۱-۱) روند کلی BNCT در ورود نوترون به بافت

۲-۱ تاریخچه BNCT

نوترون برای اولین بار با بمباران برلیوم توسط ذرات آلفا در سال ۱۹۳۲ توسط چادویک در آزمایشگاه کاوندیش دانشگاه کمبریج شناسایی شد. در سال ۱۹۳۵ درست سه سال پس از کشف نوترون واکنش $^{10}\text{B}(n,\alpha)\text{Li}$ توسط تیلور و همکارانش تشریح شد [۷]. یک سال پس از آن امکان استفاده از این روش در درمان سرطان توسط لاجر پیشنهاد شد، وی اظهار داشت که اگر بتوان هسته‌های ^{10}B که یک ایزوتوپ پایدار است را به نوعی درون غده متمرکز کرد و سپس باریکه‌ای از نوترون‌ها با انرژی و شدت مناسب روی منطقه تومور تابانده شود ذرات لیتیوم و آلفای، حاصل از برهمکنش بور و نوترون، که ذرات پر انرژی با برد کم هستند باعث نابودی سلول‌های سرطانی در محدوده سلول سرطانی می‌شوند [۱].

اولین ارزیابی‌های درمانی این روش بر روی حیوانات در سال‌های ۱۹۶۰-۱۹۵۰ در ^1BNL و ^2MIT صورت گرفت که متأسفانه نتوانست کارایی این روش را اثبات کند. مشخص شد که عدم موفقیت این روش در آن زمان دو دلیل عمده داشت؛ اول این که میزان غلظت ترکیبات بور استفاده شده در خون زیاد بود (در حدود غلظت آن در تومور) که این امر باعث آسیب رساندن به بافت‌های سالم شد و دلیل دوم این که نوترون‌های حرارتی در اثر عبور از بافت‌ها انرژی و شدتشان کاهش می‌یابد که ناشی از جذب و پراکندگی در بافت است، بنابراین عمق مناسب درمان به سه تا چهار سانتی متر محدود می‌شد. این بدان معنی است که قدرت نفوذ نوترون‌های فرودی برای رسیدن به تومور کافی نبودند و تنها تومورهای سطحی با این روش قابل درمان بودند. بنابراین با توجه به ناکارآمد بودن این روش در آن زمان از سال ۱۹۶۱ تحقیقات در این زمینه متوقف شد [۸].

در سال ۱۹۶۸ دانشمندان ژاپنی با از سرگیری تحقیقات و دستیابی به دارویی جدید حامل بور به موفقیت‌های چشمگیری دست یافتند و پروفیسور هاتاناکا^۳ برای اولین بار درمان‌هایی با درجات مختلف موفقیت انجام داد که بسیار

^۱ Brookhaven National Laboratory

^۲ Massachusetts Institute of Technology

^۳ Hatanaka

مورد توجه مراکز تحقیقاتی دنیا قرار گرفت و باعث از سرگیری تحقیقات در این زمینه شد [۹]. در این درمان‌ها برای افزایش میزان نفوذ نوترون، مجموعه شکافته و از نوترون‌های حرارتی استفاده شد. با وجود ترکیبات کم بور و این که در آن زمان تنها دو رآکتور فعال به عنوان چشمه نوترون در این زمینه وجود داشت پروفیسور هاتاناکا در طی ۲۲ سال فعالیت در این زمینه توانست ۱۰۵ بیمار را درمان کند. چنانکه در جولای ۱۹۹۰ تعداد ۴ بیمار مورد درمان قرار گرفتند که در سه مورد از آنها هیچ اثری از تومور باقی نماند [۱۰]. هاتاناکا گزارش داد که نسبت بیمارانی که بعد از گذشت پنج سال از درمان توسط BNCT از سرطان نجات یافته‌اند حدود پنجاه درصد است در سال ۱۹۹۸ در حدود چهل بیمار در BNL مورد درمان قرار گرفتند [۱۱].

امروزه این کار بدون عمل جراحی و با استفاده از نوترون‌های فوق حرارتی انجام می‌شود. در واقع نوترون‌های فوق حرارتی با عبور از بافت‌های مختلف سر و هنگام رسیدن به تومور به نوترون‌های گرمایی تبدیل می‌شوند. از BNCT اغلب برای درمان نوعی از تومورهای مغزی به نام گلیوبلاستوما مولتی فرم (Glioblastoma Multiforme) استفاده می‌شود، همچنین این روش برای درمان نوعی سرطان پوست به نام ملانوما (Melanoma) نیز کاربرد وسیعی دارد [۱۲].

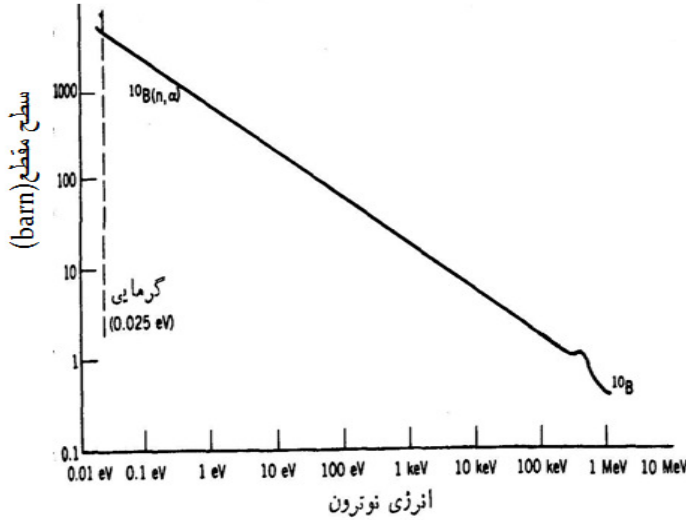
در ایتالیا برای اولین بار از این روش برای درمان سرطان کبد استفاده شد. در یک روش ابتکاری کبد از بدن بیمار جدا شد و در مجموعه شکل دهنده طیف رآکتور قرار گرفت و پس از درمان دوباره به بیمار پیوند زده شد [۱۳]. هم اکنون این روش جهت درمان سرطان‌های سر و گردن، تیروئید، دهان، سینه، لوزالمعده و... مورد بررسی است که برخی روی انسان و برخی دیگر روی حیوان آزمایش شده است و کشورهای زیادی از جمله ایتالیا، آمریکا، سوئد، آرژانتین، فرانسه، آلمان، هلند، کره، فنلاند، چک، برزیل، ژاپن و... در این عرصه فعالیت می‌کنند.

۳-۱ دلیل استفاده از بور

در این روش درمانی دو عامل مهم وجود دارد. اولین عامل بور مورد استفاده در درمان است و دومین عامل پرتو نوترون فرودی است [۶]. نوع عنصر مورد استفاده در درمان توسط گیراندازی نوترون بسیار مهم است. چهار دلیل عمده استفاده از بور به شرح زیر است:

۱. ^{10}B رادیواکتیو نیست و به راحتی و وفور در طبیعت یافت می‌شود.
۲. ذرات لیتیم و آلفا منتشر شده به وسیله واکنش بور با نوترون دارای توان توقف بالا یا $\frac{dE}{dX}$ بالایی هستند [۱۴].
۳. طول مسیر طی شده توسط ذرات لیتیم و آلفا در حد قطر یک سلول است که باعث باقی گذاشتن بیشترین اثر بر روی سلول‌های سرطانی که در اطراف بور قرار دارند می‌شود و کمترین آسیب را به سلولهای سالم که اطراف سلول سرطانی قرار دارند می‌رساند [۱۲].
۴. دانستن خواص شیمیایی بور، اجازه می‌دهد که ترکیبات مختلف و متنوعی از آن برای تومورهای مختلف ساخته شود.

در شکل (۲-۱) نمودار سطح مقطع واکنش بور با نوترون بر حسب انرژی نوترون نشان داده شده است. همان طور که در شکل نشان داده شده است سطح مقطع این واکنش با افزایش انرژی نوترون کاهش می‌یابد، به طوری که در بازه نوترون‌های حرارتی بیشترین سطح مقطع را دارد.

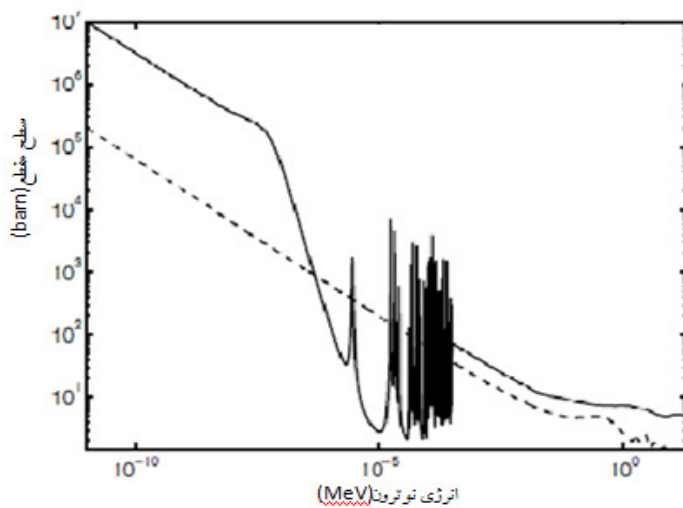


شکل (۲-۱) نمودار سطح مقطع واکنش بور با نوترون بر حسب انرژی نوترون

با وجود این هسته‌های دیگری با سازوکاری مشابه می‌توانند باعث نابودی سلول‌های سرطانی شوند. در جدول (۱-۱) تعدادی از این جاذب‌های نوترون و سطح مقطع واکنش آن‌ها برای نوترون‌های حرارتی نشان داده شده است [۹]. در جدول (۱-۱) عناصر دارای سطح مقطع جذب قابل قبول برای نوترون‌های حرارتی ارائه شده‌اند. عناصری مانند ^{23}Na ، ^{59}Co ، ^{127}I ، ^{135}Xe ، ^{149}Sm ، ^{233}Pa ، ^{235}U ، ^{241}Pu همگی رادیواکتیو هستند و نمی‌توان از آن‌ها به عنوان دارو استفاده کرد. از طرفی ^7Li نیز مقدار کمی سمی است و در مقایسه با بور سطح مقطع جذب نوترون‌های حرارتی پایین‌تری دارد، ضمن این که محصولات آن در واکنش با نوترون حرارتی ذرات آلفا و تریوم هستند که تریوم دارای نیمه عمر طولانی است. بقیه هسته‌ها به جز ^{10}B و ^{157}Gd در اثر جذب نوترون گاماها را تولید می‌کنند که برد آن‌ها بیشتر از طول سلول است و باعث آسیب رساندن به بافت‌های سالم می‌شوند [۹]. اخیراً تحقیقاتی در زمینه استفاده از ^{157}Gd صورت گرفته و برخی از محققان پیشنهاد استفاده ترکیبی از BNCT و GdNCT را در درمان برخی از سرطان‌ها داده‌اند. شکل (۳-۱) نمودار سطح مقطع واکنش ^{10}B و ^{157}Gd را بر حسب انرژی نوترون نشان می‌دهد [۵].

جدول (۱-۱) سطح مقطع عناصر مختلف در واکنش با نوترون‌های حرارتی [۹].

هسته	سطح مقطع جذب واکنش با نوترون حرارتی (barn)	هسته	سطح مقطع جذب واکنش با نوترون حرارتی (barn)
${}^6\text{Li}$	۹۴۲	${}^{151}\text{Eu}$	۵۸۰۰
${}^{10}\text{B}$	۳۸۳۸	${}^{155}\text{Gd}$	۶۱۰۰۰
${}^{23}\text{Na}$	۳۲۰۰۰	${}^{157}\text{Gd}$	۲۵۵۰۰۰
${}^{58}\text{Co}$	۱۹۰۰	${}^{164}\text{Dy}$	۱۸۰۰
${}^{113}\text{Cd}$	۱۹۸۰۰	${}^{184}\text{Os}$	۳۰۰۰
${}^{126}\text{I}$	۶۰۰۰	${}^{199}\text{Hg}$	۲۰۰۰
${}^{135}\text{Xe}$	۲۶۰۰۰۰۰	${}^{230}\text{Pa}$	۱۵۰۰
${}^{148}\text{Pm}$	۱۰۶۰۰	${}^{235}\text{U}$	۵۸۰
${}^{149}\text{Sm}$	۴۲۰۰۰	${}^{241}\text{Pu}$	۱۰۱۰



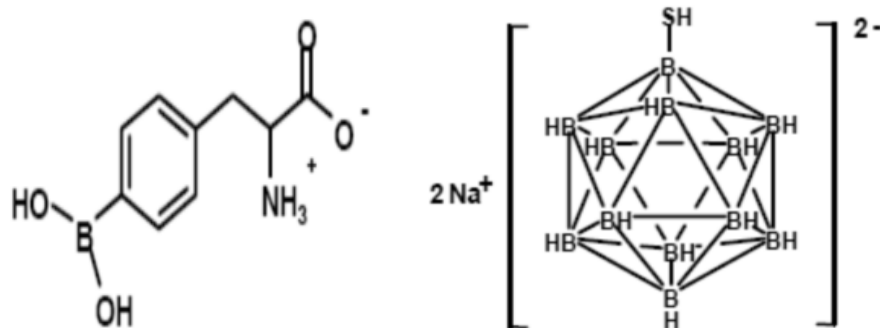
شکل (۳-۱) نمودار سطح مقطع گادولیم (خط پر) و بور (خط چین) در واکنش با نوترون برحسب انرژی نوترون [۵].

۱-۴ حامل‌های بور

بهترین بهره درمان زمانی است که غلظت بور در تومور نسبت به غلظت بور در خون و بافت‌های سالم بیشینه باشد، به این منظور روش‌هایی بررسی شده‌اند تا بتوان غلظت بور را در تومور افزایش داد، این بستگی به نوع دارو، میزان تزریق و... دارد. جهت افزایش غلظت بور در تومور روش‌هایی نظیر استفاده از دو داروی حامل بور مورد بررسی قرار گرفته است و اخیراً نیز تحقیق بر روی نانو داروهایی در حال انجام است. همان‌طور که در شکل (۱-۲) نشان داده شده است سطح مقطع واکنش بور با نوترون برای نوترون‌های گرمایی زیاد است [۱۵]. موفقیت BNCT به شدت به غلظت بور در غده بستگی دارد. به طور کلی هر داروی حامل بور باید دارای شرایط زیر باشد [۱۶]:

- غیر سمی باشد و برای بیمار عوارض جانبی نداشته باشد.
- نسبت جذب آن در تومور به بافت سالم زیاد باشد (حداقل ۴ به ۱).
- نسبت جذب آن در خون به بافت سالم کم باشد.
- پایداری آن در تومور زیاد و در بافت سالم و خون کم باشد.

تهیه‌ی داروی مناسب که در غده متمرکز شود از دهه ۱۹۶۰ آغاز شد و تلاش‌های بسیاری در این زمینه صورت گرفت که نتیجه آن دستیابی محققان به دو داروی، سدیم دکا هیدرو دکابورات ($\text{Na}_2(\text{B}_{10}\text{O}_{10}) \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) و پی کربوکسی بنزن بورونیک اسید ($\text{C}_6\text{H}_5\text{BO}_2$) بود ولی نتایج استفاده از آن‌ها رضایت‌بخش نبود. در اواخر دهه ۱۹۶۰ دارویی موسوم به BSH در ژاپن به دست آمد که آزمایش‌های مختلف نشان داد این دارو سمی نیست و خطری برای بیمار ندارد. این دارو در سلول‌های تومور متمرکز می‌شد و در عین حال جذب آن در بافت سالم بسیار کم بود. اولین درمان‌های مطلوب با این دارو توسط پروفیسور هاتاناکا انجام شد و هم‌اکنون کاربرد زیادی دارد [۱۷]. داروی دیگری که هم‌اکنون مورد استفاده قرار می‌گیرد موسوم به BPA است. امروزه استفاده از این دو دارو عمومیت بیشتری دارد اما به علت گران قیمت بودن آن‌ها، تلاش برای دستیابی به داروهای ارزان‌تر یکی از زمینه‌های تحقیقاتی در BNCT است. در شکل (۱-۴) ساختار مولکولی این در دارو نشان داده شده است [۱۸].



شکل (۱-۴) ساختار مولکولی BSH (سمت راست) و BPA (سمت چپ) [۱۷].

در جدول (۱-۲) خصوصیات این دو دارو ذکر شده است.

جدول (۲-۱) مشخصات دو داروی BPA و BSH.

مشخصات	BPA	BSH
شکل شیمیایی دارو	$p\text{-(OH)}_2\text{B-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)COOH}$	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{H}_{10}\text{SH}$
غلظت دارو در تومور (ppm)	۱۵-۴۰	۳-۲۰
نسبت غلظت دارو در تومور به بافت سالم	۲~۴	<۱۰
نسبت غلظت دارو در تومور به خون	۳~۵	~۱
تومورهای درمانی مورد توافق	ملانوما و گیلوبلاستوما	گیلوبلاستوما

۵-۱ چشمه‌های نوترون

چشمه‌های مختلفی جهت BNCT مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است. به طور کلی چشمه‌های نوترون مورد استفاده در BNCT را می‌توان به چهار نوع دسته‌بندی کرد [۱۶]:

- راکتورهای هسته‌ای
- شتابدهنده‌ها
- مولدهای نوترون
- رادیوایزوتوپ‌ها

در زیر هر کدام از این چشمه‌های نوترون توضیح داده شده است.

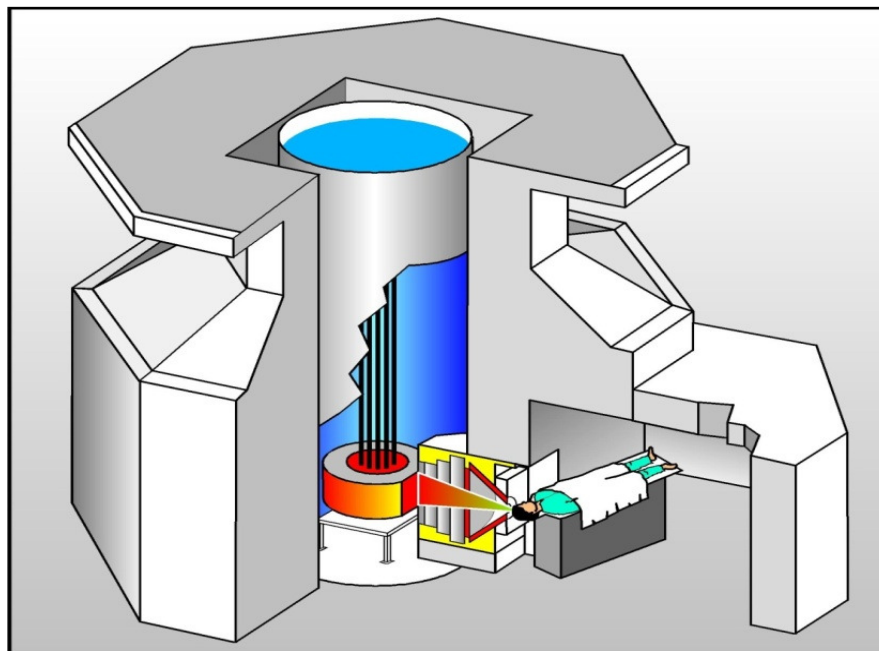
۱-۵-۱ راکتورهای هسته‌ای

راکتورهای هسته‌ای عمده‌ترین چشمه‌های نوترون هستند که دارای طیف گسترده‌ای از تابش‌های نوترون و گاما می‌باشند. راکتورها به دلیل داشتن شار بالای نوترون کاربردهای زیادی دارند که می‌توان به استفاده‌های پزشکی نیز اشاره کرد. مهم‌ترین نقطه ضعف چشمه‌ی راکتور برای BNCT (غیر از ملاحظات اقتصادی) دور بودن از بیمارستان و عدم پذیرش افکار عمومی مبنی بر ایمن بودن آن است. راکتورهای بسیاری در سطح جهان به عنوان چشمه نوترون برای BNCT در حال فعالیت هستند [۱۹]. در جدول (۳-۱) تعدادی از کشورهای فعال در زمینه BNCT و راکتور مورد استفاده به عنوان چشمه BNCT نشان داده شده است [۱۶].

در شکل (۵-۱) تصویری از راکتور فنلاند به عنوان یک چشمه نوترون و بیمار در کنار این راکتور را بعد از مجموعه شکل دهنده طیف در اتاق درمان نشان می‌دهد

جدول (۳-۱) راکتورهای فعال در زمینه BNCT [۱۶].

نام کشور	نام رآکتور	سال آغاز فعالیت	تعداد افراد درمان شده	نوع سرطان
ژاپن	HTR	۱۹۹۶	۱۳	گلیوبلاستوما
ژاپن	IRR-۳	۱۹۹۶	۱	گلیوبلاستوما
ژاپن	MITR	۱۹۹۶	بیشتر از ۱۰۰	گلیوبلاستوما و ملانوما
ژاپن	JRR-۲	۱۹۹۶	۳۲	گلیوبلاستوما
ژاپن	JRR-۴	۱۹۹۸	بیشتر از ۲۰	گلیوبلاستوما
ژاپن	KUR	۱۹۹۸	بیشتر از ۵۰	سر و گردن
فنلاند	VTT	۱۹۹۹	بیشتر از ۲۰۰	سر و گردن
چک	REZ	۲۰۰۰	۵	گلیوبلاستوما
سوئد	Studsvi	۲۰۰۱	بیشتر از ۴۰	
آمریکا	MIT	۲۰۰۲	۷	
ایتالیا	Pavia	۲۰۰۱	۲	کبد
آرژانتین	Bariloch	۲۰۰۳	۶	ملانوما
تایوان	THOR	۲۰۰۷		



شکل (۵-۱) تصویری از رآکتور و بیمار در کنار آن.

۲-۵-۱ شتابدهنده‌ها

تلاش‌های بسیاری برای ساخت چشمه‌های نوترون ارزان‌تر، کوچک‌تر و با قابلیت پذیرش افکار عمومی صورت گرفته است. در این راستا استفاده از شتابدهنده‌ها بیشتر مورد توجه قرار گرفت. با شتاب دادن ذرات باردار سبک مثل پروتون و دوترون تا یک انرژی معین و بمباران هدفی مناسب به وسیله این ذرات یک چشمه نوترون به دست می‌آید [۱۹]. استفاده از شتابدهنده‌ها به جای رآکتور مزایای بسیاری دارد، که مهم‌ترین آنها عبارت‌اند از: ارزان‌تر و ایمن‌تر هستند، میزان آلودگی گامای کمتری دارند، نوترون‌های تولیدی غالباً کم انرژی‌اند، جمع و جورتر هستند، قابل تنظیم و کنترل هستند، طیف انرژی نوترون آن‌ها محدودتر است، ساخت آن‌ها ساده‌تر است، و قابل نصب در بیمارستان یا نزدیک آن هستند. در این چشمه‌ها ذره‌ای را به عنوان پرتابه شتاب داده و روی هدفی می‌تابانند. جذب پرتابه توسط هسته‌های هدف منجر به تولید نوترون می‌گردد.

جهت انتخاب برهمکنش مناسب (هدف و پرتابه) برای تولید نوترون عوامل زیر باید در نظر گرفته شود:

- پایداری ماده هدف در دماهای بالا که به واسطه جریان بالای ذرات فرودی ایجاد می‌شود.
- غنای بالای ایزوتوپ مورد نظر در ماده هدف تا از واکنش‌ها و تولید محصولات ناخواسته جلوگیری شود.
- موادی انتخاب گردد که هسته دختر کم‌ترین فعالیت را داشته باشد.
- مناسب بودن مقدار گرما و انرژی آستانه واکنش.
- مناسب بودن سطح مقطع جذب برای تولید بیشتر نوترون.

این چشمه‌ها بسته به نوع پرتابه به سه دسته تقسیم می‌شوند: