

## *Dose Verification in Lung Radiotherapy Using PET Imaging of Nanoparticle-Induced Positrons: A Simulation Study with Bismuth and Hafnium Nanoparticles*

Omid Abouie Mehrizi<sup>1</sup>,  
Roghiye Bodaghi Hosseinabadi<sup>2</sup>,  
Asra Sadat Talebi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD Student, Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup> PhD in Medical Physics, Department of Medical Physics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Medical Physics, Medical School, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received November 22, 2025; Accepted January 13, 2026)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Accurate verification of radiation dose delivery remains a major challenge in radiotherapy. Positron emission tomography imaging of megavoltage-induced positrons (MVIPET) has recently emerged as a potential in vivo dosimetry technique. This study investigated the feasibility of enhancing MVIPET signal intensity through the use of high-Z nanoparticles (NPs), specifically bismuth (Bi) and hafnium (Hf), to enable real-time dose monitoring during lung radiotherapy.

**Materials and Methods:** Positron emission tomography (PET) images resulting from positron emission induced by bismuth and silver nanoparticles within a lung tumour were generated using the GATE Monte Carlo simulation framework during irradiation with 6, 10, and 15 MV photon beams. The resulting images were assessed in terms of image quality and dose verification accuracy.

**Results:** Positron production, absorbed dose, and PET signal intensity increased with both photon beam energy and nanoparticle (NP) concentration, with bismuth nanoparticles (BiNPs) producing significantly greater enhancement than hafnium nanoparticles (HfNPs). High-quality MVIPET images with acceptable signal-to-background ratio (SBR) and contrast-to-noise ratio (CNR), as well as low root mean square error (RMSE), were achieved for BiNP concentrations  $\geq 4$  wt% at 10 MV and  $\geq 2$  wt% at 15 MV, with the minimum RMSE observed at 4 wt%. In contrast, HfNPs required higher concentrations to achieve reliable dose monitoring at both 10 and 15 MV photon energies. At 6 MV, image quality and dose-image correlation were insufficient to support clinical feasibility.

**Conclusion:** These findings indicate that MVIPET, when combined with bismuth and hafnium nanoparticles and higher photon beam energies (15 MV), represents a promising approach for real-time, non-invasive radiation dose verification in lung radiotherapy.

**Keywords:** PET, dosimetry, radiation therapy, nanoparticle, Monte Carlo

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 35 (253): 53-64 (Persian).

**Corresponding Author:** Asra Sadat Talebi - Department of Medical Physics, Medical School, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. (E-mail: Asra.talebi@yahoo.com)

# تأیید دوز در پرتودرمانی ریه با استفاده از تصویربرداری PET ناشی از پوزیترون‌های القا شده در نانوذرات بیسموت و هافنیوم: یک مطالعه شبیه سازی

امید ابویی مهریزی<sup>۱</sup>

رقیه بدایق حسین آبادی<sup>۲</sup>

اسرا سادات طالبی<sup>۳</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** تأیید دقیق دوز تابشی یکی از چالش‌های مهم در پرتودرمانی است. اخیراً توموگرافی با گسیل پوزیترون از پوزیترون‌های القا شده توسط پرتوهای مگا ولتاژ (Positron emission tomography imaging of megavoltage-induced positrons: MVIPET) به عنوان یک روش بالقوه برای دوزیمتری درون تنی (in vivo) مطرح شده است. این مطالعه با هدف بررسی، امکان افزایش سیگنال تصاویر MVIPET با استفاده از نانوذرات با عدد اتمی بالا، به ویژه بیسموت (Bi) و هافنیوم (Hf)، برای مانتورینگ بلادرنگ دوز در پرتودرمانی ریه، انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، تصاویر PET ناشی از پوزیترون‌های القا شده توسط نانوذرات بیسموت و هافنیوم در یک تومور ریوی، حین پرتو درمانی با باریکه‌های فوتونی ۶، ۱۰ و ۱۵ مگا ولتاژ (MV)، با استفاده از کد مونت کارلو GATE تولید شدند. تصاویر حاصل، از نظر کیفیت و قابلیت به منظور تأیید دوز ارزیابی گردیدند.

**یافته‌ها:** با افزایش انرژی باریکه فوتونی و غلظت نانوذرات، تعداد پوزیترون‌های تولید شده، دوز جذب شده و شدت سیگنال PET بیش تر می شود. نانوذرات بیسموت نسبت به نانوذرات هافنیوم اثر تقویتی چشمگیری داشتند. در حضور نانوذرات بیسموت، تصاویر MVIPET با کیفیت بالا، نسبت سیگنال به پس زمینه (Signal-to-Background Ratio: SBR) و نسبت کنتراست به نویز (Contrast-to-Noise Ratio: CNR) مناسب در غلظت‌های برابر یا بیش تر از ۴ درصد وزنی برای باریکه فوتونی ۱۰ MV و ۲ درصد وزنی در ۱۵ MV به دست آمد (کمترین خطای ریشه میانگین مربعات (Root Mean Square Error: RMSE) در ۴ درصد وزنی حاصل شد). در مقابل، تصاویر در حضور نانوذرات هافنیوم در غلظت‌های بالاتر برای باریکه های فوتونی ۱۰ و ۱۵ MV از قابلیت مانتورینگ دوز برخوردار بودند. کیفیت تصاویر در انرژی ۶ MV کافی نبود و ارتباط میان دوز و تصویر برای استفاده بالینی برقرار نشد.

**استنتاج:** تصویر برداری MVIPET، در حضور نانوذرات هافنیوم و بیسموت و انرژی‌های فوتونی بالاتر (۱۵ مگا ولتاژ)، رویکردی نویدبخش برای تأیید بلادرنگ دوز و به صورت غیرتهاجمی در پرتودرمانی ریه است.

**واژه های کلیدی:** PET، دوزیمتری، پرتودرمانی، نانوذره، مونت کارلو

E-mail: Asra.talebi@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** اسرا سادات طالبی - تبریز - دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۱. دانشجوی دکتری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. دکتری فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳. استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۹/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۹/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱۰/۲۲

## مقدمه

روش‌های نوظهور همچنان در حال توسعه هستند و انتظار می‌رود با رفع محدودیت‌های فنی، به ابزارهای استاندارد و مؤثری برای تضمین دقت بالاتر در پرتودرمانی تبدیل شوند.

در سال‌های اخیر، فناوری تصویر برداری توموگرافی گسیل پوزیترون (Positron Emission Tomography: PET) قابلیت نظارت و ارزیابی دقیق دوز تحویلی در پروتون درمانی (Proton Therapy) را امکان‌پذیر ساخته است. این تصاویر بر اساس توزیع رادیونوکلئیدهای پوزیترون گسیل که از برهمکنش پروتون‌ها با بافت‌های بدن تولید می‌شوند، طی فرآیند درمان یا بلافاصله پس از آن، به دست می‌آیند (۹). از دیدگاه مفهومی، می‌توان این رویکرد را به پوزیترون‌های القایی توسط پرتوهای فوتونی در سطح مگاولتاژ (Megavoltage: MV) تعمیم داد و تصاویر مشابهی با PET تولید کرد. با وجود این، تحقیقات محدودی تاکنون به بررسی کاربرد گسیل پوزیترون القایی با فوتون (MV-Induced Positron Emission: MVIPE) اختصاص یافته است. در یکی از مطالعات، Brivio و همکاران تحقیقی را برای تعیین موقعیت نانوذرات طلا در یک فانتوم آبی با بهره‌گیری از پوزیترون‌های القایی ناشی از فرآیند تولید جفت انجام دادند (۱۰). همچنین Ke Sheng و همکاران گزارش کردند که اثر تولید جفت منجر به تولید پوزیترون‌هایی می‌شود که امکان مانیتورینگ دوز تابشی را فراهم می‌کنند (۱۱). این پیشرفت‌ها نشان دهنده پتانسیل بالقوه MVIPE در بهبود دقت مانیتورینگ دوز در درمان‌های پرتویی است، هر چند نیاز به تحقیقات بیش‌تر برای کاربردی شدن آن احساس می‌شود.

در سال‌های اخیر، استفاده از نانوذرات (Nanoparticles: NPs) در حوزه پرتودرمانی به‌طور گسترده‌ای مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است (۱۴-۱۲). نانوذرات با عدد اتمی بالا به‌عنوان عوامل افزایش دهنده کتر است در تصویر برداری پزشکی شناخته می‌شوند، زیرا از ویژگی‌های منحصر به فردی مانند نسبت سطح به حجم بالا (High Surface-to-Volume Ratios)، خواص نوری،

پرتودرمانی (radiotherapy: RT) یکی از روش‌های اساسی در درمان سرطان به شمار می‌رود و پیشرفت‌های مداوم در تکنیک‌ها و فناوری‌های مرتبط با آن، اثربخشی درمان، نرخ بقا و کیفیت زندگی بیماران را افزایش داده است (۱). نتیجه نهایی RT به شدت به مقدار دوز تابشی که به بیمار تحویل می‌شود وابسته است (۲). با این حال، عواملی نظیر خطاهای موقعیت‌یابی بیمار (setup errors)، حرکات اندام‌های داخلی و تغییرات ساختاری بدن بیمار طی دوره درمان می‌توانند دقت تحویل دوز به حجم هدف را به‌طور جدی مختل کنند (۳). برای غلبه بر این مشکلات، پایش و کنترل حرکت هدف و همچنین اندازه‌گیری بلادرنگ (real-time) دوز تابشی از اهمیت بسزایی برخوردار است. در حال حاضر، کنترل حرکت هدف عمدتاً از طریق روش‌هایی مانند مدیریت حرکت تنفسی و پرتودرمانی هدایت شده با تصویر (Image-Guided Radiotherapy: IGRT) انجام می‌گیرد (۴، ۵). هر چند این تکنیک‌ها پیشرفت چشمگیری ایجاد کرده‌اند، اما هنوز هیچ سیستم تجاری جامعی برای مانیتورینگ بلادرنگ دوز (real-time dose monitoring) در دسترس نیست. در این زمینه، دوزیمتری درون‌تنی (in vivo dosimetry) به‌عنوان یک رویکرد نوید بخش مطرح شده است. روش‌های نوظهور دوزیمتری in vivo، مانند تصویر برداری لومینسانس چرنکوف (Cherenkov luminescence imaging) و توموگرافی کامپیوتری آکوستیک پرتو ایکس (X-ray acoustic computed tomography: XACT)، امکان فیدبک لحظه‌ای از تحویل دوز در طول درمان را فراهم می‌کنند (۶، ۷). با این وجود، محدودیت‌هایی مانند ارائه اطلاعات محدود به دوز سطحی پوست در تصویر برداری چرنکوف و نسبت سیگنال به نویز (Signal-to-Noise Ratio: SNR) پایین در XACT، کاربرد این روش‌ها را برای اهداف عمقی محدود می‌سازد (۸). این

مغناطیسی، ضد باکتریایی و مکانیکی برخوردار هستند (۱۷) -  
 ۱۵). احتمالاً حضور نانوذرات در بافت هدف طی تابش پرتوهای فوتونی مگاولتاژ، امکان پایش دوز را از طریق تصویر برداری MVIPET در محیط واقعی فراهم می‌آورد. این تصاویر بر پایه تشخیص فوتون‌های ۵۱۱ کیلو الکترون ولت (keV) که از فرآیند نابودی ناشی از تولید جفت الکترون-پوزیترون به وجود می‌آیند، حاصل می‌شوند. سطح مقطع فرآیند تولید جفت به عدد اتمی محیط وابسته است؛ بنابراین، وجود نانوذرات با عدد اتمی بالا در محیط، تعداد پوزیترون‌های القایی را افزایش می‌دهد. شدت تصاویر PET به شار فوتون‌های نابودی ۵۱۱ keV بستگی دارد. از آنجایی که شدت تصویر با دوز جذب شده و شار فوتون ارتباط دارد، یک رابطه مستقیم بین شدت تصاویر و توزیع دوز جذب شده برقرار می‌شود. این رابطه حاکی از آن است که روش MVIPET می‌تواند قابلیت مانیترینگ بلادرنگ دوز را طی فرآیند RT ارائه دهد (۱۸).

هدف کلیدی این پژوهش، دستیابی به تصاویر MVIPET با بهره‌گیری از سیگنال‌های تولید جفت ناشی از پرتوهای MV در حضور نانوذرات بیسموت (BiNPs) و هافنیوم (HfNPs) درون یک تومور ریوی حین پرتودرمانی است. این تحقیق با استفاده از کد شبیه‌سازی مونت کارلو GATE اجرا می‌شود. در این مطالعه، تأثیر غلظت نانوذرات و انرژی پرتوی فوتونی بر کیفیت و کمیت تصاویر مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. علاوه بر این، امکان پایش بلادرنگ دوز از طریق تصاویر MVIPET، با مقایسه دوز به دست آمده از شبیه‌سازی مونت کارلو و دوز استخراج شده از تصاویر PET، بررسی خواهد شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی، با استفاده از کد شبیه‌سازی مونت کارلو GATE نسخه ۹/۲ انجام شد. کد ( Geant4 Application for Tomographic Emission) GATE یک پلتفرم متن‌باز اختصاصی برای شبیه‌سازی‌های

پزشکی است که در حوزه‌هایی مانند تصویر برداری پزشکی، پرتودرمانی و محاسبات دوزیمتری کاربرد دارد (۱۹). برای ترابرد فوتون‌ها و الکترون‌ها از مدل فیزیک لیورمور (Livermore) استفاده شد. این مدل طیف وسیعی از برهم‌کنش‌های فوتون و الکترون را در بازه انرژی ۲۰۰ الکترون ولت (eV) تا ۱۰۰ گیگا الکترون ولت (GeV) را پوشش می‌دهد. در تمام برهم‌کنش‌ها طول گام ۰/۱ میلی‌متر در نظر گرفته شد؛ این مقدار از اندازه و کسل‌های فانتوم استفاده شده در مطالعه کوچک‌تر است؛ در نتیجه برآورد دوز دقیق‌تری را فراهم می‌کند. بازسازی تصاویر با نرم‌افزار CASToR (گوریتیم ( Ordered Subset Expectation Maximization) OSEM انجام شد (۲۰، ۲۱). این طرح با استفاده از IR.TBZMED.VCR.REC.1404.299 توسط کمیته اخلاق در پژوهش معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب شده است.

### محاسبات دوزیمتری

از فانتوم انسان نمای XCAT به عنوان یک بیمار مجازی استفاده شد. فانتوم‌های سری XCAT، مجموعه‌ای جامع از مدل‌های محاسباتی بدن انسان هستند که از نوزاد تا بزرگسال را شامل می‌شوند و با داشتن قابلیت‌های پارامتری برای شبیه‌سازی امکان باز تولید اندازه‌های مختلف بدن، آناتومی‌های مختلف، الگوهای حرکتی، موقعیت‌های بیمار و رزولوشن‌های فضایی گوناگون را فراهم می‌کنند. این انعطاف‌پذیری باعث شده است که XCAT به عنوان یک پایگاه مجازی از بیماران در تحقیقات تصویر برداری زیستی-پزشکی به کار رود و ابزارها، روش‌های جمع‌آوری داده، الگوریتم‌های بازسازی و پردازش تصویر را به طور کمی ارزیابی و بهبود بخشد (۲۲). یک تومور با شعاع ۱/۵ سانتی‌متر در ریه فانتوم XCAT مرد بالغ (با اندازه ماتریس  $540 \times 240 \times 240 \text{ mm}^3$  و ابعاد و کسل  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ ) مدل‌سازی شد (۲۲). تومور در لوب تحتانی

پارامترهای بهینه تعیین شده بودند (۲۴). در همه تصاویر MVIPET، شمارش پیکسل‌ها در ناحیه تومور محاسبه شد و هیستوگرام‌های شدت-حجم نرمالایز شده (normalized intensity-volume histogram: nIVH) برای تومور استخراج گردید. در این مرحله از شبیه‌سازی تعداد تاریخچه  $3 \times 10^9$  ذره در نظر گرفته شد به طوری که عدم قطعیت کم‌تر از ۲ درصد در محاسبات تصویر برداری حاصل گردید.

#### مانیتورینگ بلادرنگ دوز تابشی

برای ارزیابی امکان دوزیمتری بلادرنگ در حین RT با استفاده از تصاویر MVIPET، nIVH و nDVH‌های تعیین شده با هم مقایسه شدند. شاخص آماری (Root Mean Square Error: RMSE) برای مقایسه همبستگی میان دوز استخراج شده از تصاویر MVIPET و دوز مرجع استفاده شد ( $RMSE = \sqrt{\frac{\sum (I_x - D_{x,ref})^2}{n}}$ )، که در آن  $I_x$  و  $D_{x,ref}$  به ترتیب شدت‌های نرمالایز شده در پوشش حجمی %x از nIVH مبتنی بر تصویر و nDVH مرجع هستند (۲۵). مطابق روش Siman و همکاران، بازه  $x = 20$  تا  $x = 80$  برای کاهش اثر نویز در nIVH انتخاب شد (۲۶). برای ارزیابی کمی تصاویر، با استفاده از روابط زیر نسبت کنتراست به نویز (-Contrast to Noise Ratio: CNR) و نسبت سیگنال به پس‌زمینه (Signal-to-Background Ratio: SBR) محاسبه شدند.

$$CNR = \frac{M_T - M_B}{\sigma_B} \quad (1)$$

$$SBR = \frac{M_T}{M_B} \quad (2)$$

که در آن  $M_T$  میانگین شدت پیکسل‌ها در ناحیه تومور و ناحیه پس‌زمینه (background) هستند و  $\sigma_B$  انحراف معیار شدت پیکسل‌های پس‌زمینه را نشان می‌دهد (۲۷). برای دستیابی به تصاویر MVIPET با عدم قطعیت کم‌تر از ۲ درصد، تاریخچه برابر با  $3 \times 10^9$  در نظر گرفته شد.

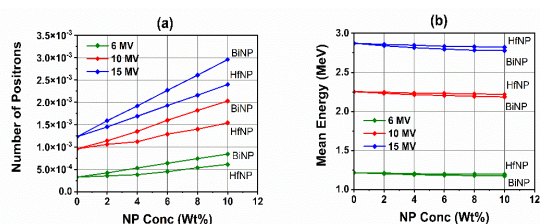
ریه راست قرار داده شد و ترکیبی یکنواخت از اتم‌های بیسموت (Bi) و هافنیوم (Hf) به صورت نانوذرات در آن توزیع شد. در این مطالعه پنج غلظت نانوذرات (۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ درصد وزنی) بررسی گردید. تومور تحت تابش یکنواخت باریکه‌های فوتونی ۶، ۱۰ و ۱۵ (MV) قرار گرفت. این انرژی‌ها به طور رایج در RT استفاده می‌شود. طیف باریکه‌های فوتونی از مطالعه Lorenzo-Brualla استخراج شد (۲۳). چشمه فوتونی به صورت دیسکی با شعاع ۱/۵ سانتی‌متر مدل شد که در فاصله ۱۰۰ سانتی‌متری از مرکز تومور قرار داشت. دوز جذب شده تومور در حضور و عدم حضور نانوذرات BiNPs و HfNPs در غلظت‌های مختلف محاسبه شد. توزیع سه بعدی دوز برای استخراج هیستوگرام حجم-دوز نرمالایز شده (-normalized dose volume histogram: nDVH) استفاده شد که به عنوان دوز مرجع در نظر گرفته شد. برای دستیابی به عدم قطعیت کم‌تر از ۲ درصد در محاسبات دوز، تعداد تاریخچه  $2 \times 10^8$  ذره در نظر گرفته شد.

#### تصویربرداری MVIPET

ادغام اسکنرهای PET با دستگاه‌های شتاب دهنده خطی از طریق سیستم‌هایی مانند Reflexion X1 امکان‌پذیر است، که تصاویر PET را برای هدایت بلادرنگ باریکه استفاده می‌کند. به منظور تصویر برداری، از اسکنر PET دستگاه (Reflexion Medical, Reflexion X1 (Inc., Hayward, CA) استفاده شد. این اسکنر در مطالعه‌ای مدل‌سازی و اعتبارسنجی شده است (۲۴). تصاویر MVIPET در سطوح غلظت‌های گوناگون نانوذرات به دست آمد. فرآیند بازسازی این تصاویر با بهره‌گیری از الگوریتم OSEM، همراه با اعمال مدل‌های (Point Spread Function) PSF و TOF Time of Flight، اجرا گردید. پارامترهای مورد استفاده در بازسازی تصاویر عبارت بودند از ۱۲ تکرار (iteration)، ۳ زیرمجموعه (subset)، و فیلتر گاوسی با عرض ۷/۸ میلی‌متر، که این مقادیر به عنوان

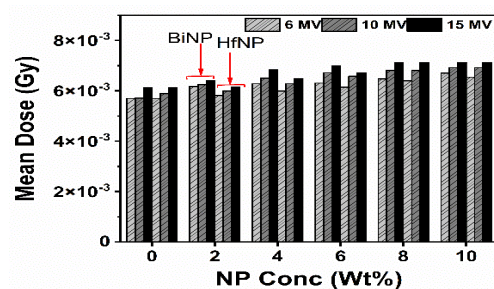
## یافته‌ها

در تصویر شماره ۱، a، تعداد پوزیترون‌های ایجاد شده درون تومور تحت تأثیر BiNPs و HfNPs در سطوح غلظت گوناگون به تصویر کشیده شده است. تصویر شماره ۱، b، نیز میانگین انرژی پوزیترون‌ها را بر حسب تغییرات غلظت این نانوذرات نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۱: a: تعداد پوزیترون‌های القا شده و b: میانگین انرژی پوزیترون‌های القا شده در تومور ریوی به ازای یک فوتون در غلظت‌های مختلف از نانوذرات بیسموت و هافنیوم

بر اساس یافته‌ها، با افزایش انرژی پرتو فوتونی و هم‌چنین غلظت نانوذرات، شمار پوزیترون‌های تولید شده در ناحیه تومور به طور چشمگیری رشد می‌کند. با وجود این، میانگین انرژی پوزیترون‌ها از تغییرات غلظت نانوذرات تأثیر نمی‌پذیرد. تصویر شماره ۲، نوسانات میانگین دوز دریافتی در تومور را به عنوان تابعی از غلظت‌های متفاوت نانوذرات BiNPs و HfNPs توصیف می‌کند. این نتایج حاکی از آن است که افزایش غلظت نانوذرات باعث ارتقای میانگین دوز دریافتی در هر سه سطح انرژی می‌گردد.

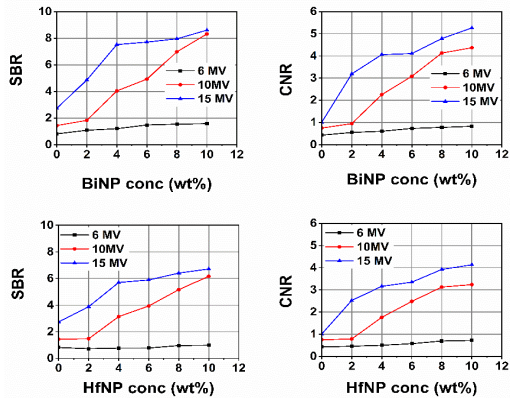


تصویر شماره ۲. میانگین دوز تومور ریوی (Gy/photon) در غلظت‌های مختلف از نانوذرات بیسموت و هافنیوم

نتایج بیانگر آن است که با افزایش غلظت نانوذرات، میانگین دوز جذب شده در هر سه انرژی افزایش می‌یابد. برای نانوذرات BiNPs و باریکه فوتونی ۶ MV، دوز میانگین به ترتیب ۸/۲، ۱۰/۲، ۱۰/۶، ۱۳/۶ و ۱۲/۳ درصد در غلظت‌های ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ درصد وزنی نسبت به حالت بدون نانوذره افزایش یافت. این روند در انرژی‌های ۱۰ و ۱۵ MV نیز مشاهده شد؛ به طوری که در باریکه ۱۰ MV افزایش‌ها به ترتیب ۹/۴، ۱۳/۷، ۱۷/۵، ۱۹ و ۲۱/۱ درصد و در باریکه ۱۵ MV به ترتیب ۴/۵، ۱۱/۸، ۱۴/۲، ۱۷/۵ و ۲۰/۷ درصد بود. در خصوص نانوذرات هافنیوم و باریکه فوتونی ۶ MV، افزایش دوز میانگین به ترتیب ۲، ۵، ۷/۷، ۱۲/۲ و ۱۴/۷ درصد در غلظت‌های مذکور حاصل گردید. برای باریکه ۱۰ MV، این افزایش‌ها به ترتیب ۱/۸، ۶/۶، ۱۱/۵، ۱۵/۶ و ۱۷/۴ درصد و در باریکه ۱۵ MV به ترتیب ۰/۵، ۶، ۹/۶، ۱۶/۸ و ۲۰/۷ درصد نسبت به شرایط بدون نانوذره محاسبه شد. داده‌های شیب‌سازی به ازای یک فوتون ورودی نرمالایزه شده اند.

بازسازی تصاویر MVIPET با اعمال پارامترهای بازسازی بهینه انجام شد و سپس هیستوگرام‌های شدت - حجم نرمال شده (nIVH) از تصاویر استخراج گردید. نمودارهای شماره ۱ و ۲، تعداد هم‌زمانی‌های تصادفی (random coincidences)، پراکنندگی (scatter) و واقعی (true coincidences) را در تصاویر MVIPET بر حسب سطوح غلظت BiNPs و HfNPs نشان می‌دهند. با افزایش غلظت نانوذرات و انرژی باریکه فوتونی، شمارش هر سه نوع هم‌زمانی افزایش قابل توجهی داشت. این شمارش‌ها برای BiNPs بیش‌تر از HfNPs است. برای باریکه ۶ MV، تعداد هم‌زمانی‌های واقعی در حضور BiNPs به ترتیب ۱/۴، ۱/۵، ۱/۵۵، ۱/۵۸ و ۱/۶۴ برابر HfNPs در غلظت‌های ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ درصد وزنی به دست آمد. در باریکه ۱۰ MV، افزایش هم‌زمانی‌های واقعی در حضور

در انرژی ۱۰ MV، مقادیر SBR و CNR در غلظت‌های ۸ و ۱۰ درصد وزنی به ترتیب ۴/۲۸ و ۴/۳۰ برابر حالت بدون نانوذره بود. به طور مشابه، مقادیر SBR در غلظت‌های ۴، ۶، ۸ و ۱۰ درصد وزنی به ترتیب ۲/۰۸، ۲/۱۵، ۲/۳۴ و ۲/۳۷ برابر حالت بدون نانوذره افزایش یافت و مقادیر CNR به ترتیب ۳/۱۳، ۳/۳۱، ۳/۸۸ و ۳/۸ برابر افزایش یافت.

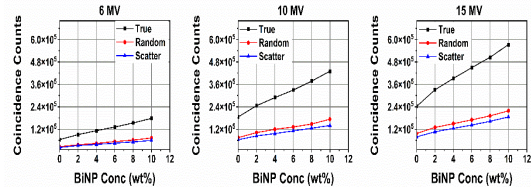


تصویر شماره ۳: تغییرات CNR و SBR تصاویر MVIPET در غلظت‌های مختلف از نانوذرات بیسموت و هافنیوم

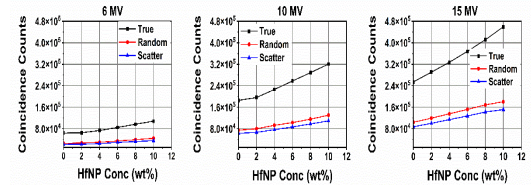
همان‌طور که در تصویر شماره ۴ مشاهده می‌شود، خطای میانگین مربعی (RMSE) برحسب غلظت نانوذرات بیسموت و هافنیوم ارزیابی شد. نتایج نشان داد که مقدار RMSE برای باریکه ۶ MV نسبتاً بالا است که حاکی از دقت محدود این روش در تعیین دقیق موقعیت تومور و همچنین ارتباط دهی تصاویر به توزیع دوز جذبی درون آن می‌باشد.

در مقابل، برای تومور ریوی حاوی BiNPs، حداقل مقدار RMSE (بهینه) در غلظت‌های ۴ درصد وزنی و بالاتر و برای انرژی‌های ۱۰ و ۱۵ MV به دست آمد. این امر نشان دهنده همخوانی بسیار خوب منحنی‌های حجم-دوز نرمال‌ایزه شده (nDVH) و منحنی‌های حجم-شدت نرمال‌ایزه شده (nIVH) تحت این شرایط است. در مورد نانوذرات هافنیوم، دستیابی به مقادیر پایین RMSE در باریکه ۱۵ مگاولت از غلظت ۴

BiNPs نسبت به HfNPs به ترتیب ۱/۲۵، ۱/۲۸، ۱/۲۸، ۱/۳۰ و ۱/۳۴ در همان غلظت‌ها مشاهده شد. به طور مشابه، در پرتو ۱۵ MV این افزایش‌ها به ترتیب حدود ۱/۳۰، ۱/۳۴، ۱/۳۷، ۱/۳۷ و ۱/۳۹ به دست آمد.



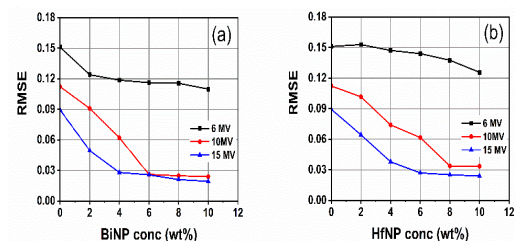
نمودار شماره ۱: تغییرات شمارش همزمانی‌ها در تصاویر MVIPET در غلظت‌های مختلف از نانوذرات بیسموت



نمودار شماره ۲: تغییرات شمارش همزمانی‌ها در تصاویر MVIPET در غلظت‌های مختلف از نانوذرات هافنیوم

تصویر شماره ۳، مقادیر نسبت کنتراست به نویز (CNR) و نسبت سیگنال به پس‌زمینه (SBR) تصاویر را به‌عنوان تابعی از غلظت BiNPs و HfNPs نشان می‌دهد. برای پرتو فوتونی ۶ MV، تغییرات غلظت نانوذرات، در حضور هر دو نانوذره، تأثیر قابل توجهی بر مقادیر SBR و CNR نداشت. با این حال، با افزایش انرژی پرتو هر دو شاخص SBR و CNR افزایش چشمگیری نشان دادند. برای حالت تومور حاوی BiNPs و باریکه ۱۰ MV، مقادیر SBR و CNR در غلظت‌های ۴، ۶، ۸ و ۱۰ درصد وزنی به ترتیب حدود ۲/۸، ۳/۴۲، ۵/۴ و ۵/۷۸ و ۴/۱، ۴/۶۴ و ۵/۷ برابر حالت بدون نانوذره به دست آمد. در انرژی ۱۵ MV نیز حضور BiNPs منجر به افزایش در هر دو شاخص شد؛ به طوری که مقادیر SBR در ۲ تا ۱۰ درصد وزنی به ترتیب ۱/۸، ۲/۷۴، ۲/۸۱، ۲/۹ و ۳/۱۴ و مقادیر CNR حدود ۳/۱۶، ۴/۰۲، ۴/۰۶، ۴/۷۳ و ۵/۲۱ برابر حالت بدون نانوذره افزایش یافت. برای تومورهای حاوی HfNPs

درصد وزنی و در باریکه ۱۰ مگاولت از غلظت ۸ درصد وزنی به بالا امکان‌پذیر بود.



تصویر شماره ۴: مقادیر RMSE در غلظت‌های مختلف از نانوذرات، بیسموت و هافنیوم

## بحث

در این مطالعه، قابلیت آشکارسازی و کمی‌سازی فوتون‌های نابودی ۵۱۱ keV حاصل از نابودی پوزیترون‌های القا شده در تومور ریوی با استفاده از نانوذرات هافنیوم (HfNPs) و بیسموت (BiNPs) مورد ارزیابی قرار گرفت. همان‌طور که در تصویر شماره ۱a، نشان داده شده است، تعداد پوزیترون‌های القا شده با افزایش عدد اتمی نانوذرات افزایش می‌یابد. احتمال تولید جفت به‌طور مستقیم با عدد اتمی و انرژی باریکه فوتونی متناسب است (۲۸). در حضور نانوذرات با عدد اتمی بالا ( $Z_{\text{Bi}}=83$  و  $Z_{\text{Hf}}=72$ ) احتمال برهمکنش‌های فوتونی افزایش می‌یابد که منجر به افزایش دوز جذب شده در تومور می‌گردد. این برهم‌کنش‌ها شامل اثر فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون و تولید جفت هستند که منجر به تولید الکترون‌های ثانویه بیشتر در نتیجه میانگین دوز تومور افزایش می‌یابد (۲۹). برای فوتون‌های پراثری، تولید جفت به‌عنوان برهم‌کنش غالب در مواد با عدد اتمی بالا شناخته می‌شود (تصویر شماره ۲). افزایش انرژی باریکه فوتونی احتمال تولید جفت را بیش‌تر کرده و در نتیجه تعداد الکترون‌های ثانویه و میزان دوز جذب شده افزایش می‌یابد؛ این نتیجه با نتایج گزارش شده توسط Yu و همکاران نیز همخوانی دارد (۳۰). بر اساس این یافته‌ها، افزودن نانوذرات بیش‌تر

به تومور موجب افزایش قابل توجه تعداد پوزیترون‌ها می‌شود. میانگین دوز جذب شده در حضور BiNPs نسبت به HfNPs به علت بیش‌تر بودن عدد اتمی بیسموت نسبت به هافنیوم افزایش داشت؛ این تفاوت به‌ویژه در انرژی‌های ۱۰ و ۱۵ MV و در غلظت‌های بالاتر بیش‌تر نمایان شد.

فرآیند تولید جفت نقش تعیین‌کننده‌ای در شدت سیگنال تصاویر MVIPET ایفا می‌کند. افزودن نانوذرات به تومور با افزایش احتمال وقوع این فرآیند، کنتراست تصاویر را به‌طور قابل ملاحظه‌ای ارتقا می‌دهد. در غلظت‌های بالاتر، سطح مقطع تولید جفت برای BiNPs به‌طور چشمگیری بیش‌تر از نانوذرات HfNPs است و همین امر باعث می‌شود BiNPs در تقویت سیگنال تومور و بهبود وضوح تصویر برداری کارایی بالاتری داشته باشند. افزایش احتمال تولید جفت، تعداد فوتون‌های ۵۱۱ کیلو الکترون ولت ناشی از نابودی پوزیترون‌ها را بیش‌تر می‌کند و در نتیجه کیفیت کلی تصاویر MVIPET را ارتقا می‌بخشد. مطابق شکل شماره ۳، حضور BiNPs نسبت به HfNPs منجر به افزایش قابل توجه شمارش کلی، همزمانی‌های واقعی، پراکنده و تصادفی گردید. همچنین شاخص‌های SBR و CNR در تصاویر بازسازی شده MVIPET، به‌ویژه در غلظت‌های بالای BiNPs، بهبود چشمگیری نشان دادند. در انرژی ۶ مگاولت، به دلیل سطح مقطع بسیار پایین فرآیند تولید جفت، تعداد پوزیترون‌های القایی به‌شدت کاهش می‌یابد. در نتیجه، شمار همزمانی‌های واقعی اندک بوده و نسبت سیگنال به نویز به‌طور قابل توجهی افت می‌کند (نویز بالا)؛ بنابراین، کیفیت تصاویر MVIPET در این انرژی برای کاربرد بالینی کافی نبود. افزایش غلظت BiNPs به بیش از ۴ درصد وزنی (در ۱۰ MV) و بیش از ۲ درصد وزنی (در ۱۵ MV)، منجر به تشکیل تصاویری با کیفیت مطلوب گردید. این بهبود ناشی از افزایش تولید پوزیترون در انرژی‌های بالاتر و غلظت‌های بیش‌تر نانوذرات است. تصاویر حاصل از HfNPs در انرژی ۱۰ MV برای غلظت

های کم‌تر از ۸ درصد وزنی کیفیت پائینی داشتند، اما در انرژی ۱۵ MV و غلظت‌های بالاتر از ۴ درصد وزنی کیفیت قابل قبول مشاهده شد. کارایی آشکارسازی بالاتر فوتون‌های گسیل شده از تومورهای ریوی در PET، ناشی از ویژگی‌های فیزیکی بافت ریه است. عدد اتمی مؤثر و چگالی پایین این بافت، احتمال برهمکنش‌های پراکندگی کامپتون و تضعیف فوتون‌های ۵۱۱ کیلوولت را به حداقل می‌رساند. در نتیجه، فوتون‌های بیش‌تری بدون انحراف یا کاهش انرژی به دکتورها رسیده، که منجر به حساسیت و وضوح فضایی بهبود یافته در تصویر برداری از ناحیه ریه می‌گردد. در عین حال حضور نانوذرات با عدد اتمی بالا در تومور ریوی می‌تواند منجر به افزایش فرآیند تابش ترمزی شود، که پرتوهای X ثانویه تولید می‌کند. این پرتوها ممکن است به عنوان آلودگی X-ray عمل کرده و دوز ناخواسته به بافت‌های سالم اطراف تومور وارد کنند. شدت تابش ترمزی وابسته به انرژی الکترون‌های ثانویه است. مطالعه Hwang و همکاران نشان می‌دهد افزایش دوز در حضور نانوذرات فلزی می‌تواند با تولید پرتوهای ثانویه همراه باشد، اما در بافت‌های نرم مانند ریه (با چگالی پایین)، تضعیف این پرتوها سریع‌تر رخ می‌دهد و ریسک سرایت به بافت‌های دورتر کم‌تر است (۲۹).

افزایش شدت سیگنال در تصاویر MVIPEt به‌طور مستقیم با افزایش انرژی باریکه فوتونی و غلظت نانوذرات ارتباط دارد، که این پدیده ناشی از تولید بیش‌تر پوزیترون‌ها در ناحیه تومور ریوی است. با وجود این، شاخص RMSE در انرژی ۶ MV مقادیر بالایی نشان داد، که حاکی از ناکافی بودن تصاویر این انرژی برای مانیتورینگ دقیق بر دوز تابشی است. بیش‌ترین همخوانی میان هیستوگرام‌های شدت-حجم نرمالایز شده (nIVH) و حجم-دوز نرمالایز شده (nDVH) همراه با کم‌ترین مقدار RMSE در انرژی‌های ۱۰ و ۱۵ MV و با غلظت‌های بیش از ۴ درصد وزنی BinPs مشاهده شد، که این شرایط مانیتورینگ قابل اعتماد بر دوز را در پرتودرمانی ممکن می‌سازد. به عبارت دیگر، در چنین

حالتی دوز استخراج شده از تصاویر MVIPEt از دقت بالایی برخوردار است. در مقابل، نانوذرات هافنیوم برای رسیدن به مانیتورینگ مؤثر بر دوز به غلظت‌های بیش‌تری، حداقل ۴ درصد وزنی در انرژی ۱۵ MV و ۸ درصد وزنی در ۱۰ MV، نیاز دارند. چون شدت تصاویر و دوز جذب شده هر دو با شار فوتون‌ها رابطه متناسب دارند، ارتباط نزدیکی بین مقادیر پیکسلی تصاویر و توزیع دوز در تومور برقرار می‌شود (۱۱). این ارتباط نه تنها کنترل لحظه‌ای بر دوز طی درمان را از طریق MVIPEt فراهم می‌کند، بلکه به عنوان ابزاری برای اعتبارسنجی دوز تحویلی به بیمار نیز عمل می‌نماید. در راستای نتایج این مطالعه، پژوهش Ke Sheng و همکاران بر تومور مغزی گلیوبلاستوما با روش شبیه‌سازی مونت کارلو تمرکز داشت و نشان داد که تصاویر حاصل از فرآیند تولید جفت، الگوهای توزیع مشابهی با دوز تابشی تحویل شده به تومور ارائه می‌دهند (۱۱).

در این مطالعه فرض شد که توزیع نانوذرات درون تومور ریوی یکنواخت است و حضور نانوذرات در بافت سالم ریه نادیده گرفته شد. با این حال، غلظت نانوذرات در بافت‌های مختلف و نواحی متفاوت تومور متغیر است (۳۱). به علاوه عوامل چندگانه‌ای مانند ناهمگونی عروقی تومور، فشار میان بافتی بالا، و موانع میکرو محیط توموری (مانند نواحی هیپوکسیک و نکروتیک که تجمع نانوذرات در آن‌ها محدود است)، می‌توانند می‌توانند سیگنال تصاویر MVIPEt را تغییر دهد. این عوامل ممکن است بر دقت توزیع سه‌بعدی دوز حاصل از شبیه‌سازی مونت کارلو و شدت تصاویر MVIPEt تأثیر بگذارد؛ بنابراین، تحقیقات آینده بر مدل‌سازی توزیع واقعی نانوذرات درون تومور و بافت‌های اطراف ضروری است. از طرف دیگر، با وجود مزایای اثر افزایش دوز و امکان تصویر برداری MVIPEt، سمیت نانوذرات Bi و Hf باید ارزیابی شود. مطالعات پیشین سمیت پایین BinPs را نشان می‌دهند،

اما نیاز به بررسی‌های طولانی مدت برای اثرات مزمن (مانند تجمع ارگان‌ها) وجود دارد (۳۲). به علاوه در این شبیه‌سازی، توزیع نانوذرات در تومور ایستا فرض شده است. در حالی که در شرایط واقعی، عوامل پویایی مانند مکانیسم نفوذ به تومور، تجمع در اندام‌ها و پاکسازی بدن، توزیع واقعی نانوذرات را تعیین می‌کنند. برای کاربردی کردن این روش، انجام مطالعات بعدی در زمینه توزیع زیستی نانوذرات در محیط‌های *in vivo* ضروری است.

## سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب در کمیته تحقیقاتی دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره ۷۷۰۵۲ است. نویسندگان از حمایت‌های کمیته دانشگاه سپاسگزاری می‌کنند. همچنین نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تعارض منافع در ارتباط با این پژوهش وجود ندارد.

## References

- Pucci C, Martinelli C, Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *Ecancermedalscience* 2019; 13: PMID: 31537986.
- Shirai K, Aoki S, Endo M, Takahashi Y, Fukuda Y, Akahane K, et al. Recent developments in the field of radiotherapy for the management of lung cancer. *Japan J Radiol* 2025; 43(2): 186-199. PMID: 39316285.
- Shao K, Chen W, Xu Y, Yang S. Application of respiratory motion management technology for patients with lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy (Review). *Oncolog Let* 2025; 30(3): 1-12. PMID: 40630710.
- Tappero S, Fallara G, Chierigo F, Micalef A, Ambrosini F, Diaz R, et al. Intraoperative image-guidance during robotic surgery: is there clinical evidence of enhanced patient outcomes. *Europ J Nucl Med Mol Imag* 2024; 51(10): 3061-3078. PMID: 38607386.
- Lin Z, Lei C, Yang L. Modern Image-Guided Surgery: A Narrative Review of Medical Image Processing and Visualization. *Sensors* 2023; 23(24): 9872. PMID: 38139718.
- Ciarrocchi E, Belcari N, Guerra A, Cherry S, Lehnert A, J. Hunter W, et al. Cherenkov luminescence measurements with digital silicon photomultipliers: a feasibility study. *Ejnmami Physic* 2015; 2(1): PMID: 26572784.
- Sun L, Gonzalez G, Pandey P, Wang S, Kim K, Limoli C, et al. Towards quantitative *in vivo* dosimetry using x-ray acoustic computed tomography. *Med Physic* 2023; 50(11): 6894-6907. PMID: 37203253.
- Bjegovic K, Sun L, Pandey P, Grilj V, Ballesteros-Zebadua P, Paisley R, et al. 4D *in vivo* dosimetry for a FLASH electron beam using radiation-induced acoustic imaging. *Physic Med Amp Biol* 2024; 69(11): 115053. PMID: 38722574.
- Castorina L, Comis A, Prestifilippo A, Quartuccio N, Panareo S, Filippi L, et al. Innovations in Positron Emission Tomography and State of the Art in the Evaluation of Breast Cancer Treatment Response. *J Clin Med* 2023; 13(1): 154. PMID: 38202160.

10. Brivio D, Sajo E, Zygmanski P. Gold nanoparticle detection and quantification in therapeutic MV beams via pair production. *Physic Med Amp Biol* 2021; 66(6): 064004. PMID: 33412535.
11. Lyu Q, Neph R, Sheng K. Tomographic detection of photon pairs produced from high-energy X-rays for the monitoring of radiotherapy dosing. *Nature Biomed Engin* 2022; 7(3): 323-334. PMID: 36280738.
12. Hao Y, Altundal Y, Moreau M, Sajo E, Kumar R, Ngwa W. Potential for enhancing external beam radiotherapy for lung cancer using high-Z nanoparticles administered via inhalation. *Physic Med Biol* 2015; 60(18): 7035-7043. PMID: 26309064.
13. Current role of nanoparticles in the treatment of lung cancer. *J Clin Translational Res* 2021. PMID: 34104817.
14. Woodman C, Vundu G, George A, Wilson C. Applications and strategies in nanodiagnosis and nanotherapy in lung cancer. *Seminars Cancer Biol* 2021; 69: 349-364. PMID: 32088362.
15. Jiang Z, Zhang M, Li P, Wang Y, Fu Q. Nanomaterial-based CT contrast agents and their applications in image-guided therapy. *Theranostics* 2023; 13(2): 483-509. PMID: 36632234.
16. Zhang L, Yang X, Wei J, Li X, Wang H, Zhao Y. Intelligent gold nanostars for *in vivo* CT imaging and catalase-enhanced synergistic photodynamic & photothermal tumor therapy. *Theranostics* 2019; 9(19): 5424-5442. PMID: 31534494.
17. Shahbazi- Gahrouei D, Choghazardi Y, Kazemzadeh A, Naseri P, Shahbazi- Gahrouei S. A review of bismuth- based nanoparticles and their applications in radiosensitising and dose enhancement for cancer radiation therapy. *Iet Nanobiotechnol* 2023; 17(4): 302-311. PMID: 37139612.
18. Ren X, Liu Y, Li J, Lin Q. Progress in image-guided radiotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *World J Radiol* 2019; 11(3): 46-54. PMID: 30949299.
19. Sarrut D, Bardiès M, Boussion N, Freud N, Jan S, Létang J, et al. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med Phys* 2014; 41(6Part1): 064301. PMID: 24877844.
20. Merlin T, Stute S, Benoit D, Bert J, Carlier T, Comtat C, et al. CASToR: a generic data organization and processing code framework for multi-modal and multi-dimensional tomographic reconstruction. *Physic Med Amp Biol* 2018; 63(18): 185005. PMID: 30113313.
21. Zhu Y. Ordered subset expectation maximization algorithm for positron emission tomographic image reconstruction using belief kernels. *J Med Imag* 2018; 5(04): 1. PMID: 30840752.
22. Segars W, Tsui B, Cai J, Yin F, Fung G, Samei E. Application of the 4-D XCAT Phantoms in Biomedical Imaging and Beyond. *Ieee Trans Med Imag* 2018; 37(3): 680-692. PMID: 28809677.
23. Brualla L, Rodriguez M, Sempau J, Andreo P. PENELOPE/PRIMO-calculated photon and electron spectra from clinical accelerators. *Radiat Oncolog* 2019; 14(1):. PMID: 30634994.

24. Hosseinabadi R, Rajabi H. Real-time dosimetry in lung cancer radiotherapy using PET imaging of positrons induced by gold nanoparticles. *J Radiat Res Appl Sci* 2025; 18(2): 101361.
25. Nuttens V, Schramm G, D'Asseler Y, Koole M. Comparison of a 3D CZT and conventional SPECT/CT system for quantitative Lu-177 SPECT imaging. *Ejnmri Physics* 2024; 11(1): PMID: 38499797.
26. Siman W, Mawlawi O, Mikell J, Mourtada F, Kappadath S. Effects of image noise, respiratory motion, and motion compensation on 3D activity quantification in count-limited PET images. *Physic Med Biol* 2017; 62(2): 448-464. PMID: 28000618.
27. Yan J, Schaefferkoetter J, Conti M, Townsend D. Erratum to: A method to assess image quality for Low-dose PET: analysis of SNR, CNR, bias and image noise. *Cancer Imag* 2016; 16(1): PMID: 27760565.
28. Esnault L, d'Humières E, Arefiev A, Ribeyre X. Electron-positron pair production in the collision of real photon beams with wide energy distributions. *Plasma Physic Controlled Fusion* 2021; 63(12): 125015.
29. Hwang C, Kim J, Kim J. Influence of concentration, nanoparticle size, beam energy, and material on dose enhancement in radiation therapy. *J Radiat Res* 2017; 58(4): 405-411. PMID: 28419319.
30. Cheung J, Ng B, Yu K. Dose enhancement close to platinum implants for the 4, 6, and stereotactic radiosurgery. *Med Physic* 2004; 31(10): 2787-2791. PMID: 15543785.
31. de Maar J, Sofias A, Porta Siegel T, Vreeken R, Moonen C, Bos C, et al. Spatial heterogeneity of nanomedicine investigated by multiscale imaging of the drug, the nanoparticle and the tumour environment. *Theranostic* 2020; 10(4): 1884-1909. PMID: 32042343.
32. Zhang N, Xiong G, Liu Z. Toxicity of metal-based nanoparticles: Challenges in the nano era. *Front Bioengin Biotechnol* 2022; 10: PMID: 36619393.