

تخمین آسیب DNA بافت بدن ناشی از دز تابش‌های یونیزان در میدان‌های بزرگ شتاب‌دهنده خطی ۶ مگاولتی فوتونی

احداله عزتی^۱، حمیدرضا خداجوچوکامی^{۲*} و مصطفی سهراب‌پور^۲

^۱ گروه فیزیک هسته‌ای، دانشکده فیزیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

^۲ گروه مهندسی هسته‌ای، دانشکده مهندسی انرژی، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران.

*تهران، دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی انرژی، طبقه دوم، اتاق ۱، صندوق پستی: ۱۶۳۹ - ۱۱۱۵۵

پست الکترونیکی: Hamidreza.Khodajou@gmail.com

چکیده

در این تحقیق با شبیه‌سازی کامل شتاب‌دهنده واریان توسط کد MCNPX اثر بیولوژیکی نسبی در داخل و خارج میدان‌های ۶ مگاولتی فوتونی $30 \times 30 \text{ cm}^2$ و $40 \times 40 \text{ cm}^2$ ، با در نظر گرفتن الکترون‌های کند در روش تخمین مسیر محاسبه شد. طیف انرژی فوتون‌ها و الکترون‌های ثانویه در فاصله از محور اصلی شتاب‌دهنده و عمق‌های مختلف فانتوم آب اندازه‌گیری شدند. برای تخمین طیف الکترون‌ها در انرژی‌های پایین از روش برون‌یابی جدیدی استفاده شد. طیف‌های الکترونی محاسبه شده با استفاده از کد MCDS، برای محاسبه آسیب بیولوژیکی نسبی شکست دو رشته‌ای (DSB) دی ان ای (DNA) به کار برده شدند. تفاوت آشکاری بین طیف‌های فوتونی و الکترونی در داخل و خارج میدان دیده شده است. از نتایج، آسیب بیولوژیکی نسبی در خارج از میدان نسبت به داخل تا حداکثر افزایش ۱۰ درصد مشاهده شده است. مطالعه حاضر نشان داده است که کیفیت پرتو در خارج از میدان تابش تغییر کرده و لازم است که آسیب بیولوژیکی به ازای واحد دز جذب شده محاسبه و در الگوریتم‌های طراحی درمان تصحیح فوق لحاظ گردد.

کلیدواژگان: رادیوتراپی، آسیب بیولوژیکی، مونت کارلو، الکترون‌های کند.

۱. مقدمه

فرض می‌کنند که آسیب بیولوژیکی ایجاد شده، یا اثر بیولوژیکی نسبی، با تغییر مکان و طیف انرژی ثابت باقی می‌ماند [۱]. در حقیقت فرضیات مربوط به اثر بیولوژیکی نسبی در حجم میکروسکوپی ممکن است صادق نباشند [۲]. به-

سیستم‌های طراحی درمان باید مقدار دقیق دز داده شده به بیمار را در مدت زمان معین محاسبه کنند. سیستم‌های طراحی درمان تجاری، مقدار دز داده شده به حجم میکروسکوپی در ابعاد میلی‌متر را محاسبه می‌کنند. این سیستم‌های طراحی درمان

در مدت ۵۰ سال گذشته انجام شده است [۹-۵]. همچنین برخی سیستم‌های طراحی درمان بر اساس روش مونت کارلو توسعه داده شده‌اند و AAPM گزارشی در این باره ارائه نموده است. کدهای مونت کارلو در حجم‌های میکرو اخیراً توسعه داده شده‌اند و کدهایی مانند PARTRAC [۱۰]، KURBUC [۱۱] و MCDS [۱۲] در اواخر دهه ۱۹۸۰ ظاهر شدند.

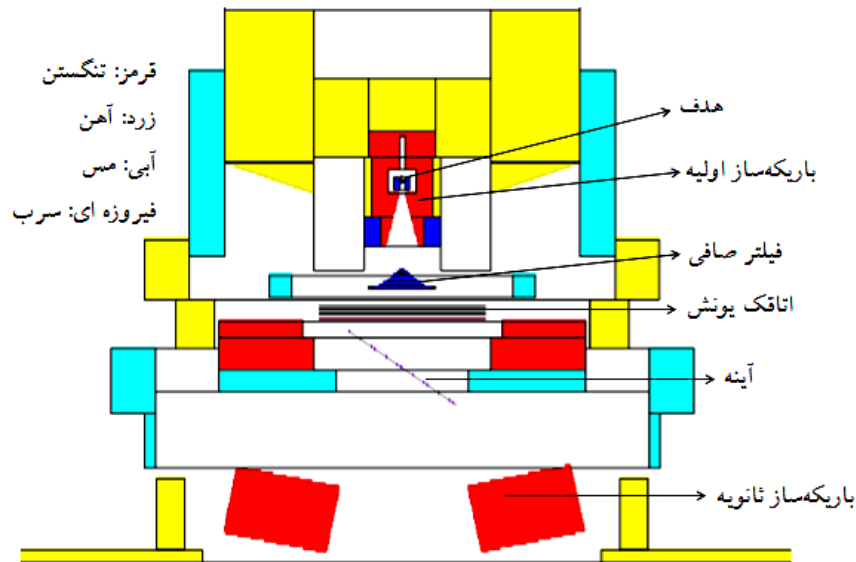
کدهای میکرودمتری تک تک اندرکنش‌های پایه فیزیکی و شیمیایی را برای محاسبه تأثیر بیولوژیکی در سلول شبیه‌سازی می‌کنند. این آسیب بیولوژیکی به سلول با ابزارهای آزمایشگاهی مشاهده شده است [۱۵-۱۳].

عزتی و همکاران روشی را برای محاسبه آسیب بیولوژیکی در میدان‌های مگاولتی ارائه کردند [۱۶ و ۱۷]. در این پروژه با استفاده از روش عزتی و همکارانش، آسیب بیولوژیکی نسبی در داخل و خارج میدان‌های فوتونی ۶ مگاولتی بزرگ مورد استفاده در درمان سرطان مغز استخوان محاسبه شده است.

عنوان مثال با افزایش انرژی فوتون از ۳۰ کیلو الکترون ولت ماموگرافی به ۲۰۰ کیلو الکترون ولت، اثر بیولوژیکی نسبی ۳۰٪ کاهش داشته است [۳]. تغییر اثر بیولوژیکی نسبی برای برخی از ایزوتوپ‌های گسیل‌کننده فوتون گزارش شده است [۴].

مطالعات نشان دادند که دز جذبی و آسیب دی ان ای وابسته به طیف الکترون‌های ثانویه حاصل از باریکه فوتونی می‌باشد. طیف الکترون‌های ثانویه با عمق و فاصله از محور مرکزی شتاب‌دهنده تغییر کرده و این تغییر ممکن است بر اثر بیولوژیکی نسبی، تأثیرگذار باشد.

مقدار دز جذبی با کدهای محاسباتی مونت کارلو ماکرودمتری قابل محاسبه است. مونت کارلو در حجم‌های ماکرو با به‌کاربردن کدهایی نظیر MCNPX، PENELOPE، BEAM و GEANT4 برای شبیه‌سازی اندرکنش پرتو با ماده



شکل (۱): اجزاء شبیه‌سازی شده شتاب‌دهنده.

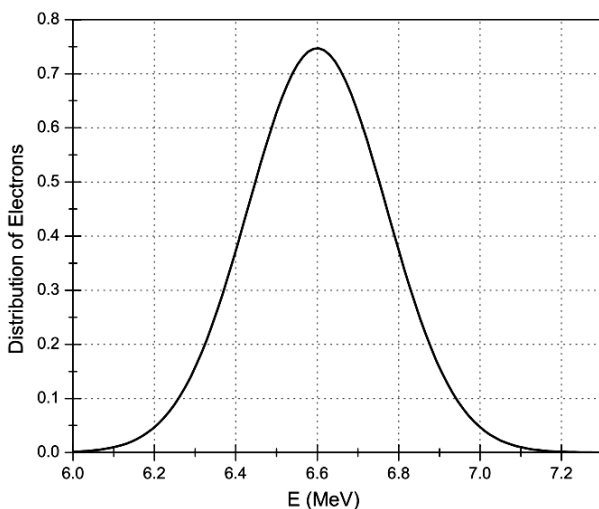
¹ Monte Carlo damage simulation

۲. مواد و روش‌ها

میدان $30 \times 30 \text{ cm}^2$ و $40 \times 40 \text{ cm}^2$ شبیه‌سازی شدند. اثر بیولوژیکی نسبی با استفاده از معادله ۱ محاسبه شد.

$$RBD_{E,z,x} = \frac{DSB_{E,z,x}}{DSB_{18,3.5,0}} \quad (1)$$

در رابطه (۱) $RBD_{E,z,x}$ آسیب بیولوژیکی نسبی برای فوتون‌های انرژی E مگا ولت در عمق z و فاصله x از محور اصلی شتاب‌دهنده، $DSB_{E,z,x}$ شکست دو رشته‌ای برای فوتون‌های انرژی E مگا ولت در عمق z و فاصله x از محور اصلی شتاب‌دهنده و $DSB_{18,3.5,0}$ شکست دو رشته‌ای برای فوتون‌های انرژی ۱۸ مگا ولت در عمق $3/5$ سانتیمتر و روی محور اصلی شتاب‌دهنده است [۱۷].



شکل (۲): توزیع باریکه الکترون‌های اولیه بر حسب انرژی.

۳. نتایج و بحث‌ها

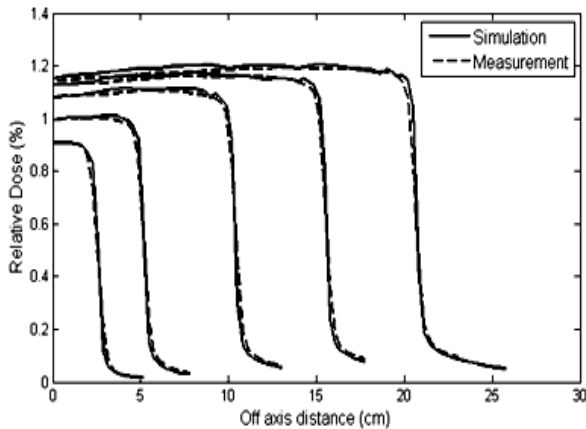
شکل ۳ مقایسه بین درصدهای دز عمقی اندازه‌گیری و محاسبه شده نسبی را برای اندازه میدان‌های $5 \times 5 \text{ cm}^2$ تا $50 \times 50 \text{ cm}^2$ در فاصله چشمه تا سطح ۱۰۰ سانتی‌متر نشان داده است. خطای نسبی بیشینه کمتر از ۰/۵ درصد است و اختلاف بین اندازه‌گیری و شبیه‌سازی کمتر از ۲٪ دز بیشینه هر منحنی مشاهده شد.

شتاب‌دهنده واریان C/D ۲۱۰۰ با کد MCNPX2.6 به صورت تقریباً دقیق شبیه‌سازی شد. این شبیه‌سازی شامل هدف، باریکه‌ساز اولیه، فیلتر صافی، اتاقک یونش، آینه، باریکه‌سازهای ثانویه و حفاظ سر شتاب‌دهنده بود. شکل ۱ اجزاء شبیه‌سازی شده را به صورت شماتیک نشان داده است. هدف یک قرص دو لایه از جنس‌های مس و تنگستن است. ضخامت لایه‌های تنگستن و مس به ترتیب ۰/۰۳۵ و ۰/۰۶۲ است. اینچ است. اتاقک یونش از کاپتون تشکیل شده است. پارامترهای باریکه الکترونی برای هم‌خوانی بهتر نتایج شبیه‌سازی با اندازه‌گیری‌های انجام شده با خطای کمتر از ۰/۱٪، با اتاقک یونش انگستی ۰/۶ CC تنظیم شدند. مطابق شکل ۲، مقدار انرژی به دست آمده توزیع گوسی با پهنای نیم بیشینه ۰/۴ مگا الکترون ولت با انرژی متوسط ۶/۶ مگا الکترون ولت بود. شعاع باریکه صفر در نظر گرفته شد. در محاسبات دزیمتری انرژی قطع برای الکترون‌ها و فوتون‌ها ۰/۰۰۱ مگا الکترون ولت در نظر گرفته شد. ۰/۰۰۱ مگا الکترون ولت کمترین انرژی ممکن برای فوتون‌ها و الکترون‌ها در کد MCNP است. اندازه میدان‌ها با استفاده از باریکه‌سازهای ثانویه تنظیم شدند. طیف الکترون‌های ثانویه با استفاده از تالی ۴ محاسبه شد.

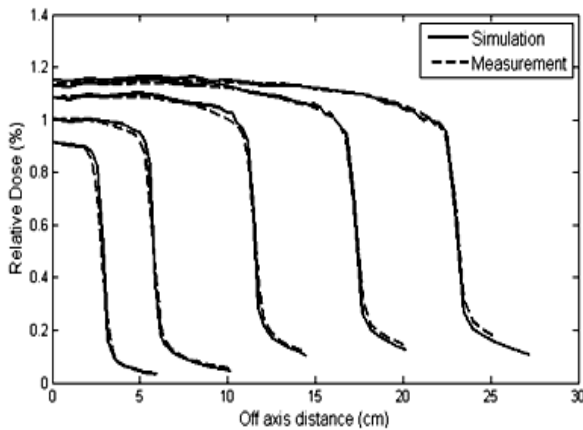
طیف‌های انرژی الکترونی برای محاسبه آسیب دی ان ای با استفاده از کد MCDS به کار برده شدند. این کد با استفاده از طیف الکترون‌های ثانویه توانست آسیب‌های بیولوژیکی مختلف از قبیل تعداد شکست‌های تک رشته‌ای (SSB^1) و دو رشته‌ای (DSB^2) را به ازای دز یک گری محاسبه کند. فاصله چشمه تا سطح فانتوم ۹۰ سانتی‌متر در نظر گرفته شد و دو

¹ single strand breaks

² double strand breaks



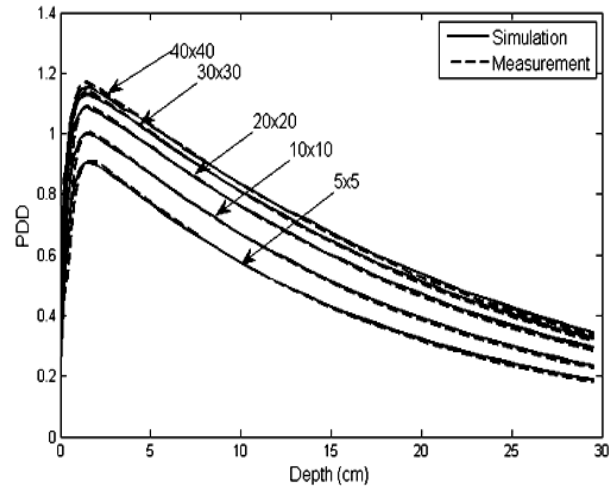
(الف)



(ب)

شکل (۴): مقایسه بین پروفایل‌های محاسبه‌شده و اندازه‌گیری شده در میدان‌های 5×5 ، 10×10 ، 20×20 ، 30×30 و 40×40 در دو عمق (الف) $3/5$ سانتی‌متر و (ب) 15 سانتی‌متر در فاصله چشمه تا سطح 100 سانتی‌متر.

شکل‌های ۶ و ۷ تغییرات آسیب بیولوژیکی نسبی (RBD) را به ترتیب در داخل و خارج میدان‌های $30 \times 30 \text{ cm}^2$ و $40 \times 40 \text{ cm}^2$ نشان داده است. آسیب بیولوژیکی شکست دو رشته‌ای با استفاده از طیف‌های به‌دست آمده و با استفاده از کد MCDS برای غلظت‌های اکسیژن صفر و صد در صد محاسبه شدند. آسیب بیولوژیکی نسبی با استفاده از رابطه ۱ برای میدان‌های مذکور محاسبه شد. بنابراین با توجه به این شکل‌ها آسیب بیولوژیکی نسبی در خارج از میدان‌های بزرگ تا 17% افزایش داشته است. دلیل این افزایش منتقل شدن طیف الکترون‌های ثانویه در خارج از میدان به انرژی‌های پایین است. عزتی و همکارانش [۱۶] نشان دادند که الکترون‌هایی با انرژی

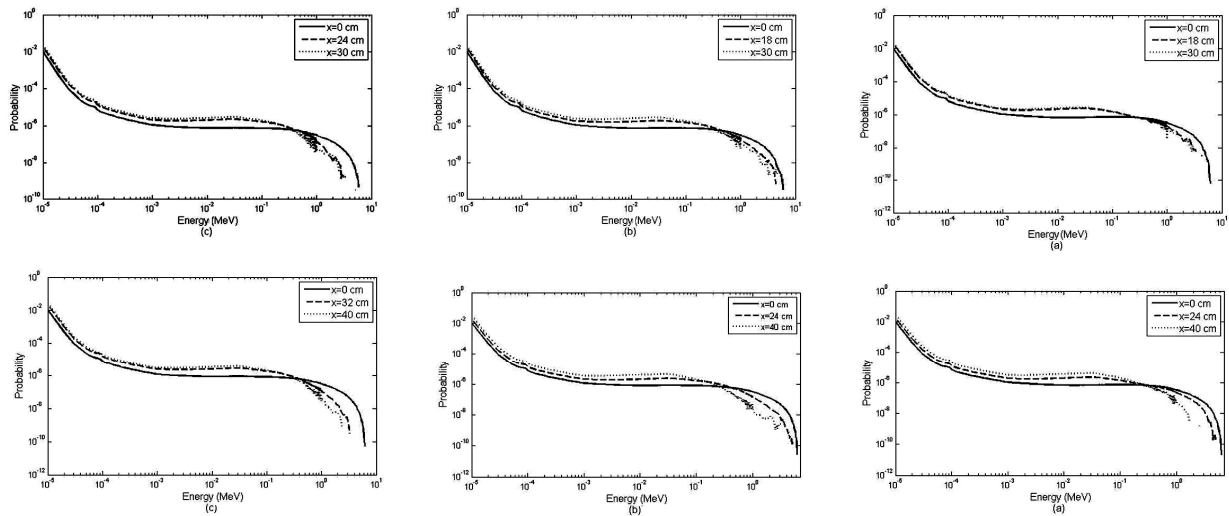


شکل (۳): مقایسه بین درصد‌های دز عمقی (PDD) اندازه‌گیری شده و محاسبه شده در فاصله چشمه تا سطح 100 سانتی‌متر.

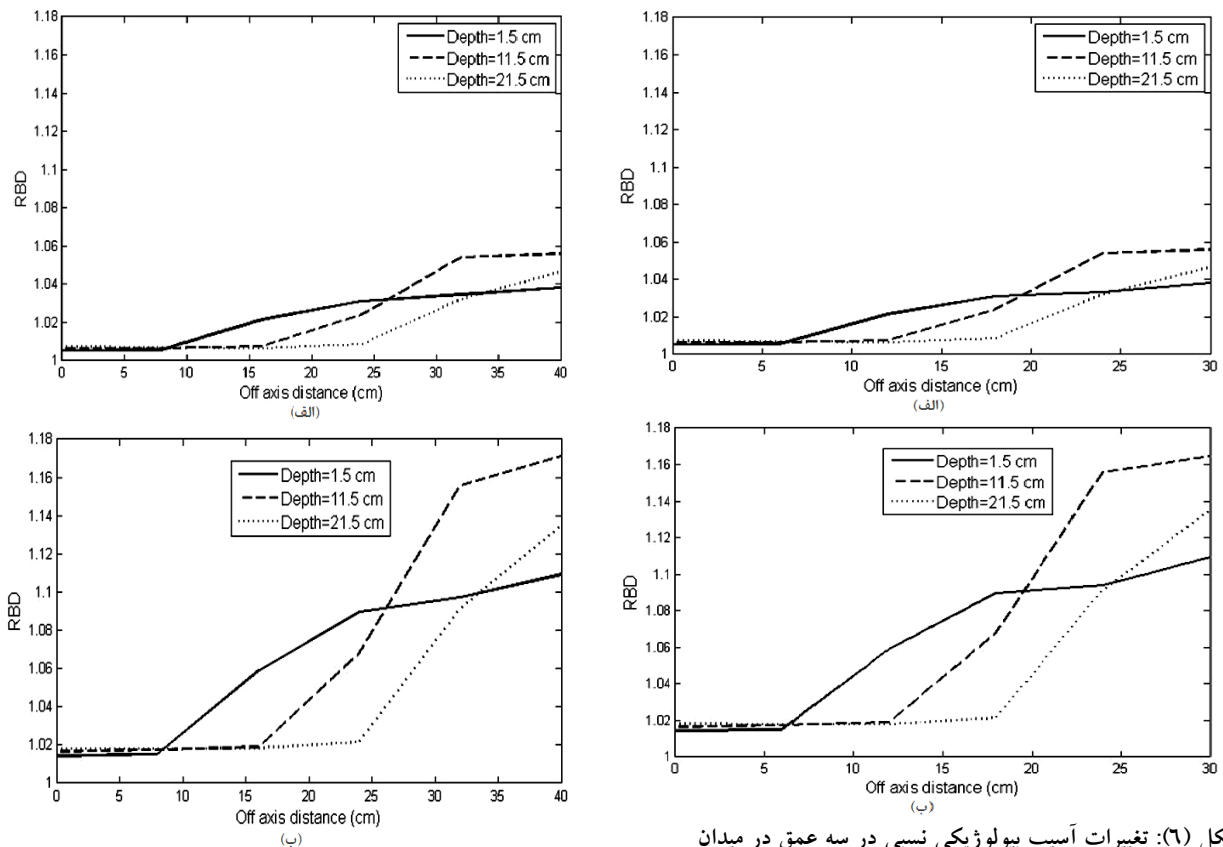
شکل ۴ پروفایل‌های اندازه‌گیری و شبیه‌سازی شده نسبی را در عمق‌های $3/5$ و 15 سانتی‌متر برای اندازه میدان‌های 5×5 تا $40 \times 40 \text{ cm}^2$ در فاصله چشمه تا سطح 100 سانتی‌متر نشان داده است. اختلاف بین اندازه‌گیری و شبیه‌سازی کمتر از 2% بیشینه یا 2 میلی‌متر برای همخوانی کامل برای هر کدام از پروفایل‌ها مشاهده شده است. عدم قطعیت محاسبات کمتر از 1% درصد برای یک انحراف معیار در نظر گرفته شد. برای مشاهده بهتر منحنی‌های دز عمقی و پروفایل‌ها به بیشینه دز جذب شده در اندازه میدان $10 \times 10 \text{ cm}^2$ بهنجار شده‌اند.

شکل ۵ ردیف بالا، طیف‌های الکترونی محاسبه‌شده را در داخل و خارج میدان با اندازه $30 \times 30 \text{ cm}^2$ نشان داده است. شکل ۴ ردیف پایین، طیف‌های الکترونی محاسبه شده را در داخل و خارج میدان با اندازه $40 \times 40 \text{ cm}^2$ نمایش داده است. طیف الکترونی تا دو کیلو الکترون ولت با استفاده از کد MCNP و برای انرژی‌های پایین‌تر با استفاده از کد GEANT-DNA به‌دست آمد. همان‌طور که از شکل ۵ دیده شد، طیف‌های الکترونی در خارج از میدان به سمت انرژی‌های پایین انتقال پیدا کرده است.

کمتر از ۲۰ کیلو الکترون ولت شکست دی ان ای بیشتری را
 شده، ایجاد کرده و لذا با منتقل شدن طیف الکترونی به انرژی
 نسبت به الکترون‌های با انرژی بالا به ازای واحد دز جذب
 پایین آسیب بیولوژیکی به ازای واحد دز افزایش یافته است.



شکل (۵): طیف‌های الکترونی محاسبه‌شده را در داخل و خارج میدان با اندازه $30 \times 30 \text{ cm}^2$ (ردیف بالا) و $40 \times 40 \text{ cm}^2$ (ردیف پایین) به ترتیب در عمق-های (الف) ۱/۵ سانتی‌متر، (ب) ۱۱/۵ سانتی‌متر و (پ) ۲۱/۵ سانتی‌متر.

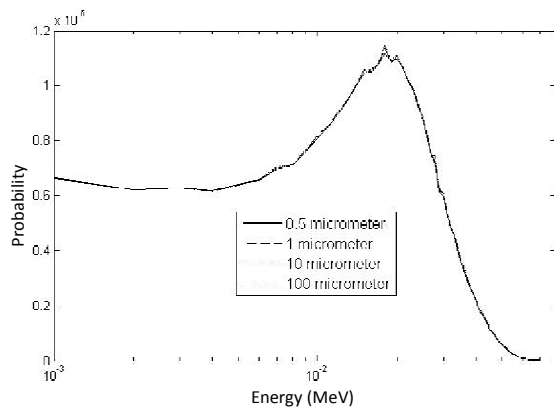


شکل (۶): تغییرات آسیب بیولوژیکی نسبی در سه عمق در میدان

شکل (۷): تغییرات آسیب بیولوژیکی نسبی در سه عمق در میدان $30 \times 30 \text{ cm}^2$ برای غلظت اکسیژن (الف) ۱۰۰٪ و (ب) صفر درصد. $40 \times 40 \text{ cm}^2$ برای غلظت اکسیژن (الف) ۱۰۰٪ و (ب) صفر درصد.

شکل (۸): تغییرات آسیب بیولوژیکی نسبی در سه عمق در میدان $30 \times 30 \text{ cm}^2$ برای غلظت اکسیژن (الف) ۱۰۰٪ و (ب) صفر درصد.

مورد استفاده مطابق استانداردهای مرجع ۱۹ قابل قبول بوده و می‌تواند برای محاسبات رادیوتراپی به‌کار برده شود. طیف‌های الکترونی در خارج از میدان به سمت انرژی‌های پایین انتقال پیدا کرده است. اثر تغییرات طیف بر آسیب بیولوژیکی نسبی محسوس بوده و در خارج از میدان باعث افزایش ۶ و ۱۷ درصدی آن به ترتیب در غلظت صفر و ۱۰۰ درصدی اکسیژن شده است.



شکل (۸): طیف‌های الکترونی محاسبه شده برای سلول‌هایی با ابعاد میکروسکوپی مختلف برای ترکیب شبیه‌سازی شده توسط مولفین مرجع ۱۸.

پرتو یونیزان مانند شمشیر دولبه عمل کرده و لذا در استفاده از آن باید نهایت دقت را به‌کار برد. یکی از کاربردهای تابش یونیزان استفاده از آن‌ها در تراپی است که در بیشتر موارد با استفاده از شتاب‌دهنده‌های خطی انجام می‌شود. برای استفاده از این شتاب‌دهنده‌ها بیمار باید با حداکثر دقت ممکن طراحی درمان شود. سیستم‌های طراحی درمان تجاری، بر اساس مقدار دز داده شده به حجم میکروسکوپی در ابعاد میلی‌متر به‌کار برده‌اند. این سیستم‌های طراحی درمان فرض می‌کنند که آسیب بیولوژیکی ایجاد شده، یا اثر بیولوژیکی نسبی، با تغییر مکان و طیف انرژی ثابت باقی می‌ماند. نتایج پژوهش حاضر نشان داده است که اثر بیولوژیکی نسبی در حجم میکروسکوپی تغییر کرده و لذا لازم است که آسیب بیولوژیکی به ازای واحد دز جذب شده محاسبه شده و در طراحی درمان لحاظ گردد.

مولفان مرجع ۴ روش وزن متوسط انرژی الکترون‌های ورودی به سلول را برای محاسبه آسیب بیولوژیکی به‌کار بردند در حالی که در مقاله حاضر روش مبتنی بر تخمین طول مسیر طی شده توسط الکترون‌ها در درون سلول به‌کار برده شد که وزن هر الکترون، متناسب با طول طی شده توسط آن الکترون در درون سلول است. مولفین مرجع ۱۸ روشی را به‌کار بردند که وزن هر الکترون متناسب با دز تخلیه شده توسط آن الکترون درون سلول است. آسیب بیولوژیکی محاسبه شده به وسیله این روش وابسته به ابعاد سلول بوده و با افزایش ضخامت سلول از ۱ میکرومتر به ۵۰ میکرومتر آسیب بیولوژیکی محاسبه شده ۳٪ تغییر نشان داده است. برای بررسی وابستگی روش تخمین، طول مسیر به ابعاد سلول هندسه مورد استفاده مولفین مرجع ۱۸ شبیه‌سازی شد و طیف الکترون‌های ثانویه در درون ۴ سلول با ابعاد مختلف به دست آمد. شکل ۸ طیف الکترون‌های ثانویه محاسبه شده را نشان داده است. همان‌طور که از شکل دیده شده است، طیف‌های محاسبه شده وابسته به ابعاد سلول نیستند. شکست‌های دو رشته‌ای محاسبه شده برای سلول‌های مذکور کمتر از ۰/۰۲ درصد با یکدیگر اختلاف داشتند. بنابراین آسیب بیولوژیکی محاسبه شده با روش تخمین طول مسیر وابسته به ابعاد سلول نیست.

۴. نتیجه‌گیری

اختلاف بین پروفایل‌های دز عمقی محاسبه شده و اندازه‌گیری شده کمتر از ۲٪ بیشینه دز بود (شکل ۳). اختلاف بین پروفایل‌های محاسبه شده و اندازه‌گیری شده کمتر از ۲٪ دز بیشینه یا ۲ میلی‌متر تا هم‌خوانی در فاصله چشمه تا سطح ۹۰ سانتی‌متر بود (شکل ۴). دلیل اختلاف می‌تواند مشخص نبودن طیف انرژی دقیق باریکه الکترونی اولیه، صفر در نظر گرفتن شعاع باریکه الکترونی اولیه و دقیق نبودن توزیع‌های احتمال به‌کار رفته در شبیه‌سازی باشد. با وجود خطاهای موجود، مدل

۵. مراجع

- [1] M.D. Bethesda. Recommendations on limits for exposure to ionizing radiation. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), Report No. 91, (1987).
- [2] I.El Naqa, P. Pater, J. Seuntjens. V Monte carlo role in radiobiological modeling of radiotherapy outcomes. *Phys. Med. Biol.* 57 (2012) R75-R97.
- [3] A.M. Kellerer. Electron spectra and the RBE of x rays. *Radiat. Res.* 158 (2002) 13–22.
- [4] Y. Hsiao, R. Stewart. Monte Carlo simulation of DNA damage induction by x-rays and selected radioisotopes. *Phys Med Biol.* 53 (2008) 233-244.
- [5] L.S. Waters. MCNPX user's manual. Rev 0, LA-UR. (1999).
- [6] J. Baro, J. Sempau, J. Fernández-Varea, F. Salvat. PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nucl. Instr. and Meth. A*, 100 (1995) 31-46.
- [7] D. Rogers, B. Faddegon, G. Ding, C. M. Ma, J. We, T. Mackie. BEAM: A monte carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med Phys.* 22 (1995) 503-524.
- [8] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, et al. GEANT4-a simulation toolkit. *Nucl. Instr. and Meth. A*, 506 (2003) 250-303.
- [9] D. Rogers. Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Phys Med Biol.* 51 (2006) R287-R301.
- [10] E. Spezi, G. Lewis. An overview of Monte Carlo treatment planning for radiotherapy, *Radiat. Prot. Dosimet.* 131 (2008) 123-129.
- [11] I.J. Chetty, B. Curran, J.E. Cygler, J.J. DeMarco, G. Ezzell, B. A. Faddegon, et al. Report of the AAPM task group no. 105: Issues associated with clinical implementation of monte carlo-based photon and electron external beam treatment planning, *Med. Phys.* 34 (2007) 4818-4853.
- [12] H. Paretzke, J. Turner, R. Hamm, R. Ritchie, H. Wright. Spatial distributions of inelastic events produced by electrons in gaseous and liquid water. *Radiat. Res.* 127 (1991) 121-129.
- [13] S. Uehara, H. Nikjoo, D. T. Goodhead. Comparison and assessment of electron cross sections for Monte Carlo track structure codes. *Radiat Res.* 152 (1999) 202-213.
- [14] V. Semenenko, R. Stewart. A fast Monte Carlo algorithm to simulate the spectrum of DNA damages formed by ionizing radiation. *Radiat. Res.* 161 (2004) 451-457.
- [15] H. Nikjoo, D. Emfietzoglou, R. Watanabe, S. Uehara. Can Monte Carlo track structure codes reveal reaction mechanism in DNA damage and improve radiation therapy? *Rad. Phys. Chem.* 77 (2008) 1270-1279
- [16] A.O. Ezzati, Y. Xiao, M. Sohrabpour and M. T. Studenski. The effect of energy spectrum change on DNA damage in and out of field in 10-MV clinical photon beams. *Medical & biological engineering & computing* (2014) 1-9.
- [17] A. O. Ezzati. Relative biological damage in and out of field of 6, 10 and 18 MV clinical photon beams. *The European Physical Journal Plus* 8 (2016) 131-286.
- [18] C. Kirkby, E. Ghasroddashti, Y. Poirier, M. Tambasco, R.D. Stewart. RBE of kV CBCT radiation determined by Monte Carlo DNA damage simulations. *Phys. Med. Biol.* 58 (2013) 5693–5704.
- [19] E. Brunckhorst, E. Gershkevitch, G. Ibbott. Commissioning of radiotherapy treatment planning systems. Testing for typical external beam treatment techniques. *IAEA 1583* (2008) 1-67.