

ارزیابی اثر زیستی نسبی متغیر و تولید دز زیستی یکنواخت در ناحیه تومور در تابش یون هلیوم به رده سلولی V79

لادن رضائی

گروه فیزیک، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

فارس، شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، گروه فیزیک، کدپستی: ۷۱۹۸۷-۷۴۷۳۱

پست الکترونیکی: Ladanrezaee313@gmail.com

چکیده

در پرتودرمانی، یون‌های سنگین‌تر از پروتون، دارای فواید بیش‌تری از نظر خواص زیستی نسبت به پروتون هستند. اخیراً یون هلیوم، به دلیل انتقال خطی انرژی (LET) بیش‌تر و اثر زیستی نسبی (RBE) بزرگ‌تر، مورد توجه واقع شده است. برای طراحی قله براگ گسترش یافته (SOBP) از دز زیستی برای تابش با هر نوع یون، نیاز به مقادیر دقیق RBE است که این کمیت، وابسته به دز، LET و پارامتر ویژه بافت است و نسبت به عمق در بافت، دارای تغییرات مکانی است. در اینجا، مقدار دقیق RBE در تابش یون هلیوم به رده سلولی V79، با بکارگیری یک عبارت پارامتری برای تغییرات RBE نسبت به LET، و نیز استفاده از کد شبیه‌سازی مونت‌کارلوی Geant4 برای محاسبه LET و استخراج توزیع مکانی دز، محاسبه شده است. نمودارهای قله براگ مختلف و مقادیر LET، برای هر برش در ناحیه تومور محاسبه شده‌اند. برای تولید یک SOBP زیستی مناسب، یک مجموعه از ضرایب وزنی با استفاده از محاسبات ماتریسی استخراج شده است که توسط این ضریب، شدت پرتوهای یون هلیومی برای ایجاد یکنواختی مطلوب در SOBP برای دز زیستی، تنظیم شدت پرتوها انجام گرفته است.

کلید واژگان: هادرون‌تراپی، کد Geant4، اثر زیستی نسبی، دز زیستی، هلیوم.

۱. مقدمه

درباره ویژگی‌های فیزیکی و زیستی در عبور یون سنگین از بافت است. اثر زیستی نسبی^۳ (RBE) نقش بسیار مهمی را در این بین بازی می‌کند. این کمیت، به پارامترهای مختلفی نظیر دز، LET و نیز حساسیت بافت نسبت به پرتو بستگی دارد و

استفاده از یون‌های سنگین‌تر از پروتون در هادرون‌تراپی^۱، به دلیل داشتن انتقال خطی انرژی^۲ (LET) بالاتر از پروتون، در سال‌های اخیر بیش‌تر مورد توجه واقع شده است [۱]. به همین دلیل طراحی درمان مناسب، منوط به داشتن اطلاعات دقیق

¹ Hadron therapy

² Linear energy transfer

³ Relative biological effectiveness

اما در تعداد کمی از مقالات، یک مدل پدیده‌شناسی ساده برای پیش‌گویی اثر زیستی با پرتوهای یون ^4He بکار گرفته شده است. مدل معرفی شده توسط مایرانی^۷ و همکاران ایشان، برای برای پیش‌گویی اثر زیستی با پرتوهای یون هلیوم ^4He ، یک نمونه از مطالعات پدیده‌شناسی در این زمینه است [۹]. در این مدل، داده‌های تجربی در دسترس، مربوط به اثرات زیستی ایجاد شده روی رده‌های سلولی مختلف، جمع‌آوری شده و این داده‌ها در توابع خاصی برازش شده‌اند تا رابطه‌ای پارامتری برای RBE استخراج گردد. مدلی که مایرانی و همکاران توسعه داده‌اند، پیش‌گویی RBE برای یون‌های هلیوم را امکان‌پذیر می‌سازد و می‌توان در بازه انرژی بالینی، بر اساس LET، پارامتر ویژه بافت فوتونی $(\alpha/\beta)_{\text{ph}}$ ، که در واقع نسبت پارامترهای مدل خطی-درجه دوم^۸ (LQ) برای تابش فوتون است و برای مشخص‌سازی حساسیت یک نوع رده سلولی به پرتو استفاده می‌شود، آن را بکار گرفت. عبارت‌های تحلیلی پدیده‌شناسی مختلفی در این روش تحقیق شده‌اند که چگونگی تغییرات کمیت RBE با LET را توصیف می‌کند و انطباق برازش آماری داده‌های تجربی با این مدل‌های آماری مطالعه شده است.

با استفاده از روابط پارامتری ارائه شده توسط مایرانی و همکارانش [۹] می‌توان مقدار RBE را برحسب دز، LET و پارامتر ویژه بافت محاسبه کرد. بنابراین با مشخص بودن توزیع دز فیزیکی و نیز داشتن طیف LET برای یک نوع رده سلولی خاص، با معلوم بودن ویژگی‌های آن، می‌توان مقدار RBE متغیر را به طور دقیق، در هر نقطه از عمق ماده بافت محاسبه نمود.

در این مطالعه، با استفاده از کد محاسباتی Geant4، برای تابش یون هلیوم به فانتوم آب، توزیع دز فیزیکی، و نیز مقدار

بنابراین دارای مقدار متغیری نسبت به عمق در بافت، انرژی پرتو فرودی و نوع ذره فرودی است [۲]. استخراج مقدار دقیق RBE دارای پیچیدگی‌های زیادی است. به همین دلیل عموماً ترجیح داده می‌شود که مقدار آن ثابت در نظر گرفته شود که این از دقت محاسبات می‌کاهد. بدیهی است که برای ارزیابی دقیق اثر پرتو فرودی به بافت، مقدار دقیق RBE در هر نقطه مکانی از عمق بافت مورد نیاز است.

اخیراً به استفاده از یون هلیوم در هادرون‌تراپی توجه بیشتری می‌شود. برای انجام محاسبات دز زیستی، یک مدل مناسب و مطمئن برای کمی کردن اثر زیستی میدان تابشی در برهمکنش پرتو اصلی با بافت بیمار باید در دسترس باشد و به‌طور تجربی تأیید شده باشد. امکان دیگر برای محاسبه دز زیستی، به طور ساده، بکارگیری یک مقدار ثابت RBE، مستقل از پیکربندی پرتو، عمق، سطح دز و نوع بافت است [۳ و ۴] که در مورد پروتون، به طور بالینی استفاده می‌شود، چنانچه پروفیسور پاگانتی^۱ پس از تحلیل داده‌های تجربی مقالات، مقدار ثابت ۱/۱ را به عنوان RBE پروتون گزارش کرده است [۵]. اما به طور کلی، برای سایر یون‌ها، یافتن مدل مناسب جهت تعیین مقدار RBE از نظر زیستی اهمیت زیادی دارد. الساسر^۲ و همکارانش [۶] و همچنین کرامر^۳ [۷]، با استفاده از داده‌های تجربی سلول‌های تخمدان موش هامستر چینی (CHO-K1)، با شبیه‌سازی تابش با یون ^3He و ^4He ، مدل اثر موضعی^۴ (LEM) را گسترش داده‌اند. همچنین توسعه مدل جنبشی میکرودمتری^۵ (MKM)، با استفاده از داده‌های تجربی تابش یون ^4He به غده بزاقی انسانی (HSG) توسط کایس^۶ و همکاران ایشان انجام شده است [۸].

^۱ Paganetti

^۲ Elsässer

^۳ Krämer

^۴ Local effect model

^۵ Microdosimetric kinetic model

^۶ Kase

^۷ Mairani

^۸ Linear-quadratic model

کمیت LET، مربوط به تغییرات در برجایگذاری دز میکروسکوپی و تغییرات در اثر زیستی از این برجایگذاری می‌باشد که غالباً با واحد کیلوالکترون‌ولت بر میکرومتر ($\text{keV}/\mu\text{m}$) اندازه‌گیری می‌شود. کاهش انرژی ذرات، مربوط به توان توقف است که انرژی به ماده هدف منتقل می‌شود و به طور موضعی تحویل می‌شود. کمیت LET، در هر نقطه، وابسته به انرژی پرتو است.

تخمین مقدار RBE بر اساس مدل LQ صورت می‌گیرد. بر طبق این مدل، وابستگی کسر بقای سلول، S، با دز رسیده به آن، D، از رابطه ۱ محاسبه می‌شود [۱۰]:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1)$$

که α و β ، دو پارامتر وابسته به LET هستند که به ترتیب، توصیف‌کننده بخش خطی و بخش درجه دوم منحنی هستند. نسبت α/β مربوط به ویژگی نوع بافت و نوع تابش است.

مقدار RBE، نسبت بین دز جذبی با دو تابش که یکی از آن‌ها تابش مرجع است، می‌باشد که هر دو، آسیب یکسان به سلول برسانند. معمولاً، تابش مرجع را فوتون گسیلی از کبالت ^{60}Co و یا اشعه X با انرژی خاص در نظر می‌گیرند. در این صورت:

$$RBE = \frac{D_{ph}}{D} \quad (2)$$

که D_{ph} ، دز فوتونی و D دز حاصل از تابش یون است، در صورتی که هر دو تابش، آسیب یکسانی به بافت وارد کنند. بنابراین با رابطه زیر، مقدار دز زیستی، D_{bio} در هر نقطه را برحسب دز فیزیکی، D_{phy} به دست می‌آید:

$$D_{bio} = RBE \cdot D_{phy} \quad (3)$$

LET برحسب مکان استخراج شده و سپس برای رده سلولی V79 (سلول‌های ریه موش هامستر چینی)، مقدار دقیق RBE برحسب مکان محاسبه گردیده است. پس از آن، توزیع دز زیستی، به طور دقیق، با داشتن RBE در هر نقطه، به دست آورده شده است. همچنین عبارت‌های پدیده‌شناسی مختلفی که توسط مایرانی و همکاران ایشان مطرح شده است [۹]، مورد بررسی قرار گرفته و از نظر پیش‌گویی مقدار RBE، با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

برای تولید یک قله براگ گسترش‌یافته^۱ (SOBP) از دز زیستی که دارای یکنواختی مطلوب باشد، به تعداد مشخصی پرتو یونی با طیف انرژی معین مورد نیاز است. در این مطالعه، تعداد ۷ پرتو یونی از هلیوم به فانتوم تابانده شده و با استخراج توزیع دز فیزیکی هر یک از آن‌ها و محاسبه دز زیستی، ضرایب وزنی، جهت تنظیم شدت هر یک از پرتوها، با محاسبات ماتریسی معین گردیده است. بدین ترتیب، SOBP با پهنای مشخص که در محدوده تومور مورد نظر است، با یکنواختی مطلوب، از دز زیستی، طراحی می‌گردد. همچنین نمودار سطح بقای سلولی در این پرتودهی نیز رسم گردیده است.

۲. دز زیستی

برای تخمین اثرات زیستی تابش بر بافت، استفاده از مفهوم دز زیستی به جای دز فیزیکی مرسوم است. دز زیستی در هر نقطه، برابر با حاصل ضرب دز فیزیکی در آن نقطه در مقدار RBE است. مقدار RBE، وابسته به کمیت‌های مختلفی مانند مقدار LET، دز و ویژگی بافت و نوع تابش از جهت درصد حساسیت بافت به پرتو است [۲].

¹ Spread-out Bragg peak

با در نظر گرفتن دز جذبی هلیوم D و دز فوتون D_{ph} که ایجاد یک اثر یکسان از نظر سطح بقای سلولی می‌کنند، با استفاده از رابطه ۱ می‌توان نوشت:

$$\alpha_{He}D + \beta_{He}D^2 = \alpha_{ph}D_{ph} + \beta_{ph}D_{ph}^2 \quad (۴)$$

با بازآرایی رابطه ۴ و حل یک معادله درجه دوم برای ریشه مثبت D_{ph} و بنا بر تعریف RBE از رابطه ۲، رابطه ۵ به دست می‌آید [۴]:

$$RBE = \frac{-1}{2D} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{ph} + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{ph}^2 + \left(\frac{\alpha_{He}}{\alpha_{ph}} \right) \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{ph} D + \left(\frac{\beta_{He}}{\beta_{ph}} \right) D^2} \quad (۵)$$

با معرفی دو کمیت R_β و R_α به صورت:

$$R_\alpha = \frac{\alpha_{He}}{\alpha_{ph}}, \quad R_\beta = \frac{\beta_{He}}{\beta_{ph}} \quad (۶)$$

رابطه ۵ به شکل رابطه ۷ خلاصه می‌شود [۹]:

$$RBE = \frac{-1}{2D} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{ph} + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{ph}^2 + R_\alpha \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{ph} D + R_\beta D^2} \quad (۷)$$

از رابطه ۷ مشخص است که RBE، وابسته به مقدار دز، D ، پارامتر فوتونی $(\alpha/\beta)_{ph}$ و دو کمیت R_α و R_β است. دو کمیت اخیر، توسط مایرانی و همکارانش [۹]، با توجه به برازش داده‌های تجربی در دسترس، پارامتری شده‌اند. بر طبق این بررسی‌ها، می‌توان R_α را به صورت رابطه ۸ نوشت:

$$R_\alpha = 1 + \left[k_0 + \left(\frac{\beta}{\alpha} \right)_{ph} \right] f(L) \quad (۸)$$

در این رابطه، $f(L)$ ، یک تابع ریاضی برحسب LET است که به طور خلاصه با L نشان داده می‌شود. همچنین k_0 ، پارامتری است که با برازش داده‌های تجربی به دست می‌آید. تابع ریاضی $f(L)$ ، توسط مایرانی و همکارانش [۹]، به صورت‌های مختلف خطی، درجه دوم، نمایی و یا ترکیبی از این جملات در نظر

در حالت کلی، مقدار RBE برای یک تابش خاص، مانند یون‌های هلیوم، نسبت به عمق در بافت متغیر است. ممکن است برای تابش برخی یون‌ها مانند پروتون، در کاربردهای بالینی، مقدار RBE ثابت در نظر گرفته شود [۵].

۳. محاسبه RBE

در چارچوب مدل LQ، می‌توان مستقیماً وابستگی RBE به پارامترهای LQ، مربوط به فوتون و یون هلیوم را استخراج کرد. دز جذبی و نیز LET، ویژگی‌های فیزیکی هستند که ارتباطی با مشخصات زیستی ماده ندارند. در واقع حساسیت یک بافت که دقیقاً نوعی حساسیت زیستی است، به نوع رده سلولی بستگی دارد. ولی مقدار دز و LET که برابر با مقدار انرژی ذخیره در واحد جرم و یا واحد طول مسیر پرتو هستند، فقط ویژگی فیزیکی هستند. به همین دلیل، در اکثر مطالعات شبیه‌سازی، به دلیل نزدیک بودن ساختار فیزیکی (و شیمیایی) بافت نرم با آب، می‌توان تمامی کمیت‌های فیزیکی از جمله دز و LET را به جای بافت نرم، در آب انجام داد. این در حالی است که برای ارزیابی حساسیت انواع رده‌های سلولی، مثل V79، می‌توان از مقادیر دز و LET محاسبه شده در آب استفاده کرد و با وارد نمودن مقادیر پارامترهای مدل LQ برای هر رده سلولی، ویژگی‌های زیستی آن رده سلولی را بررسی کرد. چون مقدار RBE نشان‌دهنده حساسیت زیستی یک رده سلولی خاص به تابش یک یون معین است، به همین دلیل برای محاسبه RBE، باید ابتدا حساسیت رده سلولی مورد نظر را با تابش فوتونی به‌عنوان تابش مرجع سنجیده شود. زیرا مقدار RBE برای تابش هر یون، وابسته به مقدار این پارامترهای فوتونی نیز هست. این وابستگی به طور دقیق، در ادامه مورد بررسی قرار گرفته است. بنابراین به پارامترهای مدل LQ برای تابش فوتون به هر رده سلولی خاص تحت مطالعه نیاز می‌باشد.

گرفته شده است و در هر یک از این موارد، ضرایب ثابت جملات، با برازش داده‌های تجربی استخراج شده‌اند. برخی از این نتایج در جدول ۱ خلاصه شده‌اند. از طریق برآوردهای آماری، بهترین مدل برای توصیف R_α ، توسط مایرانی و همکارانش [۹]، مدل درجه دوم-نمایی، QE، انتخاب شده است.

جدول (۱): مدل‌های ریاضی برای تابع $f(L)$ [۹].

مدل ریاضی	نماد	رابطه ریاضی	مقدار ضرایب ثابت
خطی	L	$f(L) = k_1 L$	$k_0 = 0.162, k_1 = 0.159$
درجه دوم	Q	$f(L) = k_1 L^2$	$k_0 = 0.214, k_1 = 0.00853$
خطی-درجه دوم	LQ	$f(L) = k_1 L + k_2 L^2$	$k_0 = 0.142, k_1 = 0.291, k_2 = 0.000952$
خطی-نمایی	LE	$f(L) = k_1 L \exp(-k_2 L)$	$k_0 = 0.153, k_1 = 0.296, k_2 = 0.0049$
درجه دوم-نمایی	QE	$f(L) = (k_1 L^2) \exp(-k_2 L)$	$k_0 = 0.136, k_1 = 0.00973, k_2 = 0.0101$
خطی-درجه دوم-نمایی	LQE	$f(L) = (k_1 L + k_2 L^2) \exp(-k_3 L)$	$k_0 = 0.128, k_1 = 0.236, k_2 = 0.00095, k_3 = 0.00412$

۴. روش مونت کارلو در محاسبه دز و LET در هر

نقطه

برای طراحی یک SOBP، توزیع دز عمقی برای پرتوهای هلیومی با انرژی‌های مختلف و نیز LET باید محاسبه شود. کد محاسباتی Geant4، ابزار کاملی در زمینه این گونه محاسبات است [۱۱]. در این مطالعه، از مثال هادرون‌تراپی Geant4 اقتباس شده است [۱۲]. بهترین مجموعه از مدل‌های فیزیکی قابل انتخاب از دستورات فهرست فیزیکی^۱ در اجرای برنامه هادرون‌تراپی در این کد، مدل QGSP_BIC_EMY است. بنابراین، برهمکنش‌های هادرونی برای نوکلئون‌ها، توسط مدل پیش‌ترکیبی کوآرک-گلوئون-رشته^۲ (QGSP) تعریف می‌شود. مدل آبخاری دوگانه یونی^۳ (BIC)، برهمکنش‌های غیرالاستیک را برای یون‌ها شبیه‌سازی می‌کند و مدل الکترومغناطیسی^۴ Y^{EMY}، برهمکنش‌های الکترومغناطیسی را بین همه ذرات شبیه‌سازی می‌کند [۱۳].

همچنین با توجه به برازش داده‌های تجربی توسط مایرانی و همکارانش [۹]، می‌توان R_β را به صورت زیر نوشت:

$$R_\beta = b_0 \exp \left[- \left(\frac{L - b_1}{b_2} \right)^2 \right] \quad (9)$$

این رابطه، در واقع یک تابع ریاضی برحسب LET (یا L) می‌باشد که ضرایب ثابت b_0 ، b_1 و b_2 ، با برازش داده‌های تجربی به دست آمده‌اند. در تابش یون هلیوم، مقدار این پارامترها عبارت است از:

$$\begin{aligned} b_0 &= 2.51 \text{ keV}/\mu\text{m} \\ b_1 &= 65.18 \text{ keV}/\mu\text{m} \\ b_2 &= 48.80 \text{ keV}/\mu\text{m} \end{aligned} \quad (10)$$

بنابراین با داشتن مقادیر دز حاصل از تابش یون‌های هلیوم در هر نقطه (D)، مقدار LET در هر نقطه (L)، مقدار $(\alpha/\beta)_{ph}$ برای تابش فوتونی به یک رده سلولی خاص و انتخاب یک مدل ریاضی برای محاسبه R_α ، می‌توان مقدار RBE را از معادله ۷ در هر نقطه محاسبه کرد.

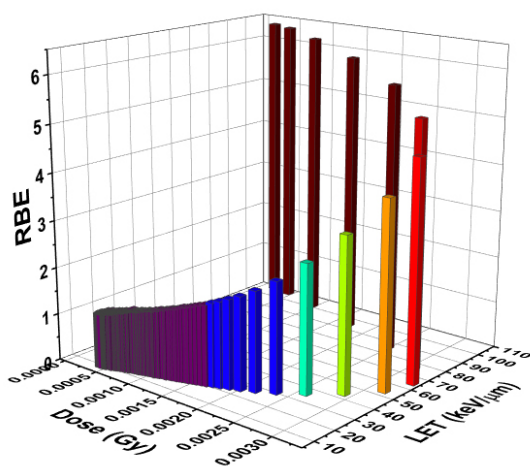
¹ Physics list

² Quark gluon string pre-compound

³ Binary ion cascade

⁴ Electromagnetic Y

انتخاب گردیده است. طبق این محاسبات، تغییرات مقدار RBE، در بازه مقادیر ۱/۱۰ تا ۶/۳۳ است. همچنین محدوده تغییرات LET، در بازه ۷ تا ۱۰۷ برحسب $\text{keV}/\mu\text{m}$ می‌باشد. مشاهده می‌شود که در مقادیر کم LET، از $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ به بعد، با افزایش دز، مقدار RBE به آرامی افزایش می‌یابد. این افزایش در RBE، تا محدوده $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ادامه دارد. اما از مقدار $64/5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ به بعد، افزایش LET، به همراه کاهش دز رخ می‌دهد، به گونه‌ای که بیش‌ترین مقدار RBE، در محل بیش‌ترین LET، و کم‌ترین دز فیزیکی رخ می‌دهد. به همین دلیل، می‌توان مقدار $64/5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ را به‌عنوان یک مقدار خاص LET شناخت که در آن، شیب نمودار دز فیزیکی برحسب LET، به طور ناگهانی، از مقداری مثبت، به مقداری منفی تغییر می‌یابد. با توجه به اینکه در مطالعه حاضر، از یک مدل پدیده‌شناسی چنین نتایجی به‌دست آمده است، نمی‌توان به طور قطعی برای چرایی تغییرات این نمودار، دلیل محض فیزیکی آورد و نتایج را نیز صرفاً از دیدگاه پدیده‌شناسی می‌توان توصیف کرد.



شکل (۱): تغییرات RBE برحسب دز فیزیکی و LET.

در شکل ۲، توزیع دز زیستی، در مقایسه با توزیع دز فیزیکی، با همان انرژی و مدل انتخابی QE که در محاسبات شکل ۱ به‌کار گرفته شده بود، نمایش داده شده است. مقدار دز زیستی

در این مطالعه، انرژی یون‌های هلیوم در بازه 220 MeV تا 248 MeV انتخاب شده است. فانتوم آب، مکعبی به ابعاد $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}$ در نظر گرفته شده است. داده‌های خروجی از شبیه‌سازی، در هر 1 mm از عمق فانتوم، در جهت تابش یون‌های هلیوم، جمع‌آوری شده است. پرتو فرودی به شکل یک پرتو مدادی به شعاع 2 mm و بدون واگرایی انتخاب شده است. از محاسبات کد، دو نوع خروجی توزیع دز عمقی و مقدار LET برحسب عمق در فانتوم به‌دست می‌آید. همچنین LET ذرات ثانویه تولیدی در تابش یون هلیوم نیز ارزیابی شده است. در اجرای برنامه، تراپرد بیست میلیون ذره تابشی، شبیه‌سازی گردیده است.

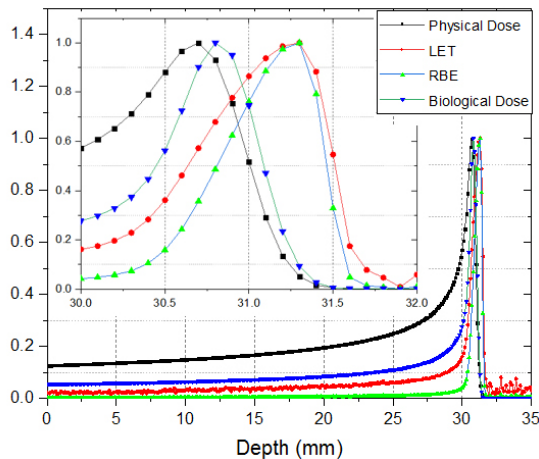
۵. نتایج

محاسبات دز زیستی، بر اساس مقدار RBE انجام می‌گیرد و مقدار RBE نیز مستقیماً مربوط به مقدار $(\alpha/\beta)_{\text{ph}}$ برای تابش فوتونی به یک رده سلولی خاص می‌باشد. با انتخاب رده سلولی V79 و با انتخاب تابش مرجع ^{60}Co ، مقدار پارامتر ویژه بافت برابر با $9/333 \pm 0/741$ است [۹]. همچنین مقدار LET فوتونی برای تابش گامای گسیل شده از ^{60}Co ، برای این رده سلولی، برابر با $0/400 \text{ keV}/\mu\text{m}$ می‌باشد.

با اجرای برنامه هادرون‌تراپی در Geant4، مقدار دز و LET برای تابش یون هلیوم با انرژی‌های دلخواه به‌دست می‌آید. سپس با قرار دادن نتایج حاصل، در روابط ۵ تا ۹، تغییرات RBE را نسبت به تغییرات دز، LET و نیز مکان عمقی فانتوم به‌دست می‌آید.

شکل ۱، نمودار سه بعدی تغییرات مقدار RBE را برای تابش یون هلیوم با انرژی 248 MeV ، برحسب دز فیزیکی و LET نمایش می‌دهد. در این محاسبات، مدل QE برای تابع $f(L)$

بر اینکه بیشترین مقدار RBE، به ازای بیشترین مقدار LET در محدوده کمترین مقادیر دز فیزیکی رخ می‌دهد، صحه می‌گذارد. در محل قله نمودار RBE، مقدار دز فیزیکی، برابر با ۵٪ مقدار بیشینه خود است.

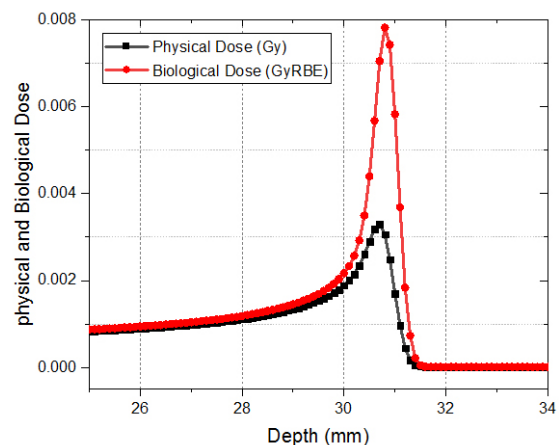


شکل (۳): مقدار RBE، LET، دز فیزیکی و دز زیستی در تابش یون هلیوم با انرژی $E=248 \text{ MeV}$. همه مقادیر، به مقدار واحد، بهنجار شده‌اند.

در شکل ۴(a)، مدل‌های مختلف ریاضی برای تابع $f(L)$ در نظر گرفته شده است و مقدار RBE برای هر یک از آنها محاسبه گردیده است. مشاهده می‌شود که مدل Q کم‌ترین مقادیر و مدل QE و نیز با اختلاف بسیار کمی، مدل LQE، بیش‌ترین مقادیر RBE را در حوالی قله، پیش‌بینی می‌کنند. همچنین در شکل ۴(b) این مقایسه برای دز زیستی صورت گرفته است که نتیجه مشابهی را در بر دارد و نتایج حاصل از مدل‌های LQ، LE، QE و LQE بسیار به هم نزدیک هستند. چنین تغییراتی در مقادیر RBE، و نیز دز زیستی بر حسب عمق، با نتایج گروه مایرانی و همکاران ایشان [۱۵] و نیز گروه دیوی^۱ و همکارانش [۱۶] همخوانی دارند.

در شکل ۵(a)، تغییرات مکانی نسبت $(\alpha/\beta)_{\text{He}}$ برای تابش یون هلیوم به بافت با رده سلولی V79 نمایش داده شده است.

در هر نقطه، از رابطه ۳، با داشتن مقدار RBE متغیر در هر نقطه و داده‌های خروجی Geant4 برای دز فیزیکی محاسبه شده است. بالا بودن قابل توجه مقدار دز زیستی نسبت به دز فیزیکی، لزوم بررسی اثرات زیستی یون هلیوم را در هادرون‌تراپی روشن می‌کند. برای لحاظ کردن اثرات زیست‌شناختی در محاسبات دزیمتری در درمان با تابش ذره، از مفهوم دز معادل، و یا طبق ICRU2007، از تعریف دز زیستی، به صورت حاصل ضرب دز جذبی و RBE استفاده می‌شود. دز زیستی برحسب GyRBE بیان می‌شود [۱۴]. بنابراین در شکل ۲، دز فیزیکی با واحد Gy، و دز زیستی با واحد GyRBE نمایش داده شده است.

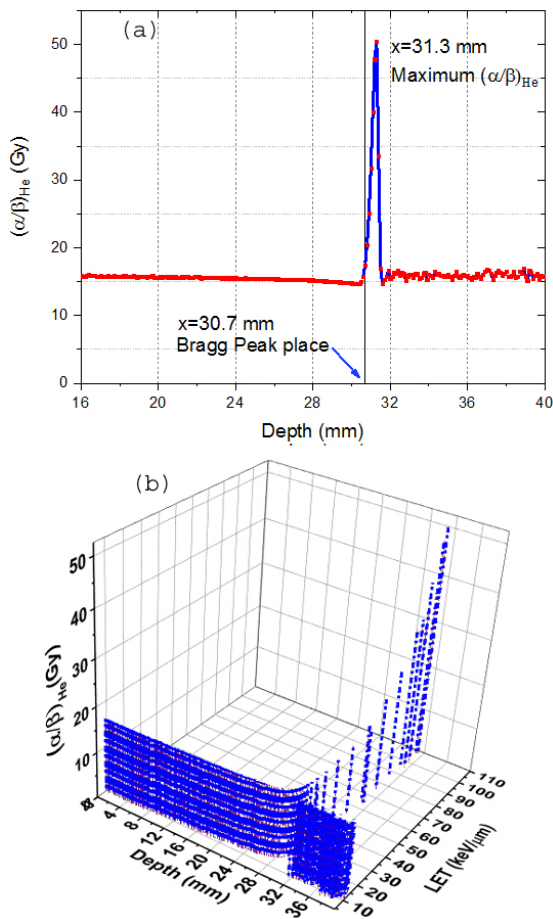


شکل (۲): مقایسه تفاوت قابل توجه دز زیستی نسبت به دز فیزیکی در تابش یون هلیوم با انرژی $E=248 \text{ MeV}$.

در شکل ۳، برای مقایسه محل قله در هر یک از نمودارهای دز فیزیکی، دز زیستی، LET و RBE برحسب عمق در فانتوم، هر چهار نمودار، به مقدار واحد، بهنجار شده‌اند و به همین دلیل، همگی بدون بعد هستند. مشاهده می‌شود که اولین قله مربوط به دز فیزیکی (در $30/7 \text{ mm}$)، سپس قله مربوط به دز زیستی (در $30/8 \text{ mm}$) قرار دارد. بعد از آن، قله‌های مربوط به LET و RBE که بر هم منطبق هستند (در $31/3 \text{ mm}$)، قرار دارند. این امر، بر تحلیل نمودار سه بعدی شکل ۱، مبنی

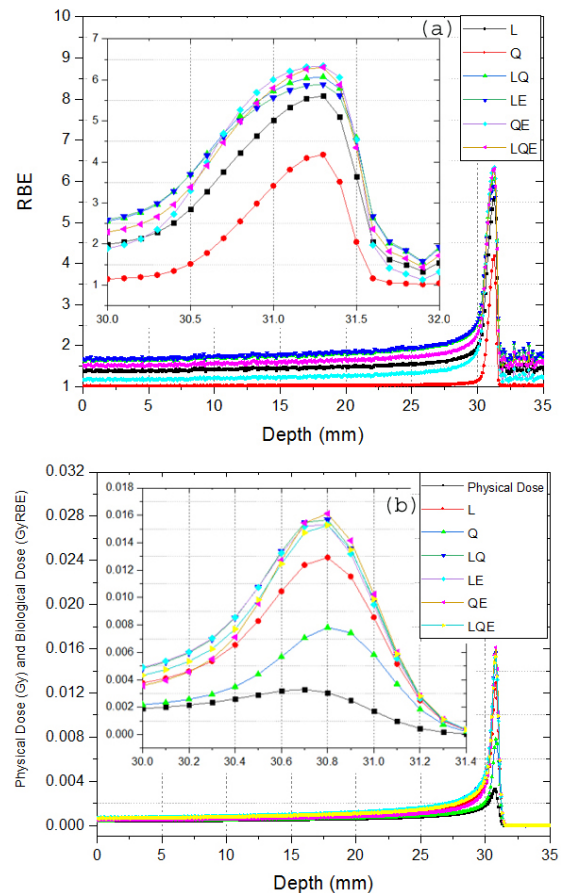
¹ Dewey

در شکل ۵(b)، نمودار سه بعدی تغییرات $(\alpha/\beta)_{He}$ بر حسب LET و مکان عمقی در بافت رسم گردیده است. محدوده تغییرات $(\alpha/\beta)_{He}$ در این نمودار، در بازه ۱۶ تا ۵۰ بر حسب Gy می‌باشد. در محدوده LET کم‌تر از $60 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ، با افزایش در عمق فانتوم، مقدار $(\alpha/\beta)_{He}$ تقریباً ثابت و برابر با 16 Gy است. سپس با نزدیک شدن به عمق 31.3 mm ، که محل قله نمودار در شکل ۵(a) است، در LET بیش‌تر از $60 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ، مقدار $(\alpha/\beta)_{He}$ با افزایش LET، تا مقادیر $50/4$ افزایش می‌یابد. سپس مجدداً با افزایش عمق، با کاهش مقدار LET، مقدار $(\alpha/\beta)_{He}$ تقریباً ثابت شده و برابر با مقدار قبلی 16 Gy می‌شود.



شکل ۵(a): مقدار $(\alpha/\beta)_{He}$ بر حسب عمق در فانتوم با تابش یون هلیوم با انرژی $E=248 \text{ MeV}$. (b) تغییرات سه بعدی مقدار $(\alpha/\beta)_{He}$ بر حسب LET و عمق در فانتوم.

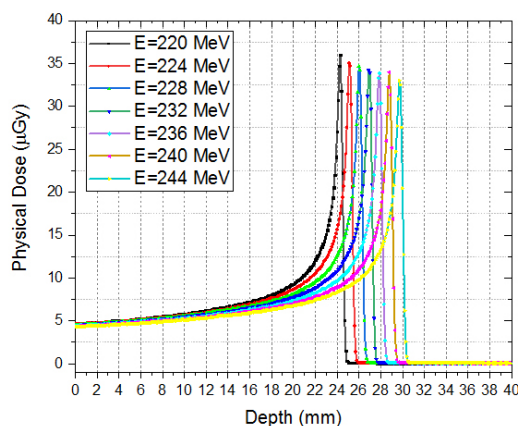
این کمیت را به نوعی می‌توان به حساسیت بافت در برابر پرتو تعبیر کرد. مشاهده می‌شود که قله این کمیت (در 31.3 mm)، منطبق بر مکان قله براگ نیست، بلکه دقیقاً منطبق بر قله نمودار RBE و LET می‌باشد. این مفهوم، در طراحی درمان، اهمیت زیادی دارد. زیرا در طراحی درمان رایج، مبنای تعیین شدت پرتوها برای تابش به تومور (و پوشش دادن کل ناحیه تومور)، محله قله براگ در توزیع مکانی دز و نه محل قله نمودار RBE است. نتیجه اخیر نشان می‌دهد که قله بیشینه در نمودار حساسیت بافت به پرتو (یعنی نمودارهای RBE، $(\alpha/\beta)_{He}$ و LET)، با تأخیر عمقی نسبت به قله براگ در توزیع دز ایجاد می‌شود. پس، از آنجایی که این دو قله بر هم منطبق نیستند، بهتر است که طراحی درمان بر اساس محل قله RBE انجام گیرد و دیدگاه معمول در طراحی درمان رایج نیز اصلاح گردد.



شکل ۶(a): مقدار RBE و (b) مقدار دز زیستی برای مدل‌های مختلف $f(L)$ در تابش یون هلیوم با انرژی $E=248 \text{ MeV}$.

اکنون برای هدف‌گیری یک تومور فرضی به پهنای ۵/۵ mm که مرکز آن در عمق ۲۷ mm از ماده تحت تابش است، پرتو یون هلیومی با انرژی‌های مختلف به فانتوم تابانده شده و در هر بار اجرای برنامه، توزیع مکانی دز جذبی و طیف LET استخراج می‌شود. در هر مورد، دز زیستی محاسبه می‌شود و سپس با تنظیم شدت هر یک از پرتوها، یک دز زیستی یکنواخت در محدوده قله براگ گسترش‌یافته، که همان محدوده تومور مورد هدف است، طراحی می‌گردد.

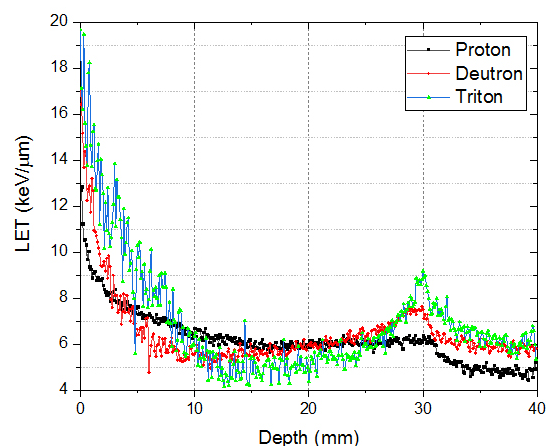
با تابش تعداد ۷ پرتو هلیومی در بازه انرژی از ۲۲۰ MeV تا ۲۴۸ MeV با فواصل انرژی ۴ MeV که در ۲۴/۳ mm تا ۲۹/۸ mm، به فواصل ۰/۹ mm، ایجاد قله براگ می‌کنند، سعی می‌شود تا دز زیستی یکنواخت در این پهنای طراحی گردد. توزیع دز فیزیکی هر یک از این پرتوها، به ازای تابش یک یون، در شکل ۷ نمایش داده شده است. اکنون برای هر یک از پرتوها، مقدار RBE به طور نقطه‌ای محاسبه شده و دز زیستی از رابطه ۳ استخراج می‌شود. پس از محاسبه دز زیستی در هر نقطه، جمع دز زیستی این ۷ پرتو یونی به دست می‌آید. نمودار شکل ۸، تغییرات مقدار دز زیستی کل پرتوها در هر نقطه را نسبت به عمق فانتوم نمایش می‌دهد. همچنین برای مقایسه، مجموع دز فیزیکی تحویلی در هر نقطه نیز نمایش داده شده است.



شکل (۷): قله براگ برای دز فیزیکی تحویلی از تعداد ۷ پرتو یون هلیوم.

مقادیر LET مربوط به ذرات ثانویه با عدد اتمی یک، در شکل ۶ رسم شده است. دیده می‌شود که در نقاط اولیه ورودی فانتوم، مقادیر LET زیاد است و به مرور در عمق فانتوم، کاهش می‌یابد. ولی در حوالی قله براگ پرتو اصلی هلیومی (۳۰ mm)، باز هم یک افزایش نسبی در مقدار LET برای این ذرات رخ می‌دهد. همچنین دیده می‌شود که LET مربوط به تریتون‌ها که سنگین‌تر از دو ذره دیگر هستند، در محل ورودی فانتوم و نیز در حوالی محل قله براگ، از مقدار LET مربوط به دو ذره دیگر بیشتر است. اما در بازه مکانی میان محل ورودی تا قله براگ، افت بیشتری نسبت به دو ذره دیگر دارد.

نکته دیگری که در این شکل حائز اهمیت است، بالا بودن افت و خیزهای نمودار مربوط به تریتون نسبت به دوترون و دوترون نسبت به پروتون است. با توجه به اینکه یون تابشی، هلیوم پر انرژی است، این ذره، با ایجاد برهمکنش‌های هسته‌ای با ماده بافت (که معادل آن، آب در نظر گرفته شده است)، ذرات ثانویه پروتون، تریتون و دوترون تولید می‌کند. همچنین از آنجا که در محاسبات مونت کارلو، خطای آماری، متناسب با معکوس جذر تعداد ذرات تحت بررسی است، مقدار LET برای این ذرات، دارای افت و خیزهای آماری متفاوتی نسبت به یکدیگر می‌باشند.



شکل (۶): مقدار LET مربوط به ذرات ثانویه با $Z=1$ حاصل از تابش یون هلیوم با انرژی $E=248 \text{ MeV}$.

باشد. با حل این معادله، مقدار هر ضریب وزنی عبارت است از [۱۷]:

$$w_j = d_{bio} \sum_{i=1}^{i=M-1} ((D^T)^{-1})_{i,j} \quad (12)$$

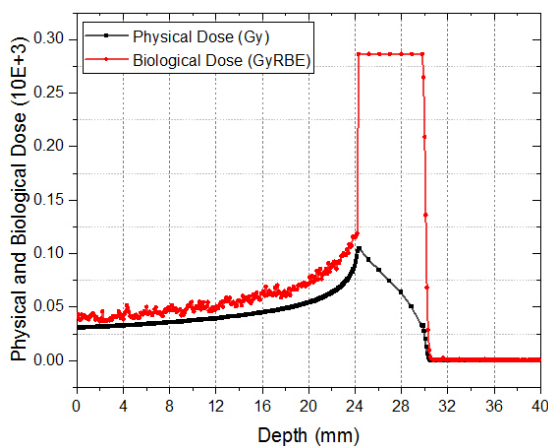
که d_{bio} ، دز زیستی بیشینه در ناحیه SOBP قبل از تنظیم شدت، و D^T ، ترانهاد ماتریس مربعی D است که عنصر $D_{i,j}$ آن، مقدار دز مربوط به پرتو شماره j در مکان x_i می‌باشد و M تعداد پرتوهاست.

با حل معادله ماتریسی فوق برای تعداد ۷ پرتو یون هلیومی، مقدار ضرایب وزنی شدت پرتو جهت تنظیم شدت، برحسب شماره پرتو در جدول ۲ داده شده است.

جدول (۲): ضرایب وزنی برای تنظیم شدت ۷ پرتو.

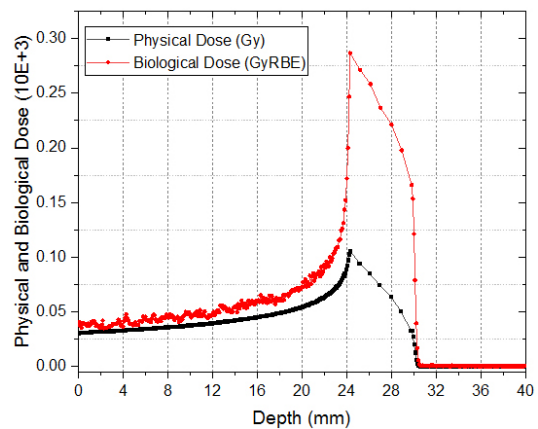
۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷
۰/۰۰۲	۰/۵۵۸	۰/۵۸۵	۰/۶۵۹	۰/۷۰۷	۰/۸۰۸	۱

اکنون با ضرب ضرایب وزنی در شدت هر یک از پرتوها، دز زیستی یکنواخت در محدوده SOBP حاصل می‌شود که در شکل ۹ نمایش داده شده است. برای مقایسه، مقدار دز فیزیکی بدون تنظیم شدت نیز در این شکل، نمایش داده شده است.



شکل (۹): طرح قله براگ گسترش یافته برای دز زیستی با تنظیم شدت پرتوهای یون هلیوم.

مشاهده می‌شود که دز زیستی در محدوده مطلوب، یکنواخت نیست. برای ایجاد یک دز یکنواخت، باید تنظیم شدت برای هر یک از پرتوها انجام بگیرد. در این جا، تعیین ضرایب وزنی شدت، با روش محاسبات ماتریسی انجام شده است. این روش، به تفصیل در پژوهش دیگری توسط نویسنده این مقاله شرح داده شده است [۱۷]. همچنین روش‌های دیگری نیز برای تنظیم شدت پرتوهای یونی در مقالات بررسی گردیده است که به برخی از آنها در مرجع ۱۷ اشاره شده است.



شکل (۸): مقایسه مجموع دز فیزیکی و زیستی حاصل از تعداد ۷ پرتو یون هلیوم.

در روش محاسبات ماتریسی، ضرایب وزنی شدت هر پرتو، به گونه‌ای محاسبه می‌شود که مقدار دز زیستی در ناحیه SOBP مقدار ثابتی را نتیجه دهد:

$$D_{bio}(x) = \sum_j w_j D_j(x) RBE_j(x) \quad (11)$$

که w_j ضرایب وزنی شدت هر پرتو، $D_j(x)$ دز فیزیکی حاصل از پرتو شماره j در مکان x ، و $RBE_j(x)$ مقدار اثر زیستی نسبی مربوط به پرتو شماره j در مکان x می‌باشد. بنابراین می‌توان یک معادله ماتریسی را جهت یافتن ضرایب مجهول w_j حل کرد، به گونه‌ای که مجموع مقدار دز تمام پرتوها در هر نقطه از ناحیه SOBP، برابر با بیشینه مقدار دز در این ناحیه

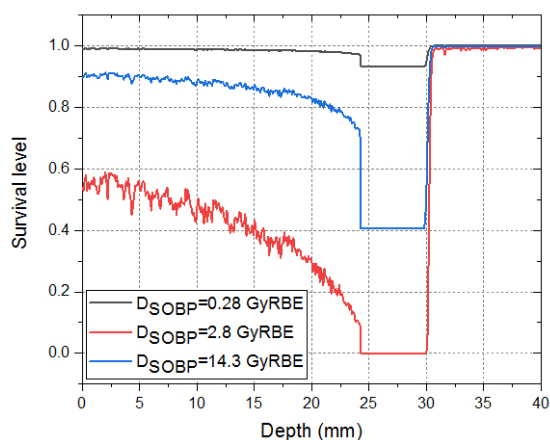
۶. نتیجه گیری

پرتو یون هلیوم، به عنوان تابش با LET زیاد طبقه بندی شده است و در کشتن سلول، دارای نقش مؤثرتری نسبت به پرتو پروتونی و فوتونی می باشد. بنابراین مفهوم RBE یکی از موضوعات مهم در تعیین دز زیستی ماده هدف است. نمودار SOBP فیزیکی، توسط همپوشانی چندین توزیع دز عمقی ایجاد می شود. اما برای دستیابی به یکنواختی مطلوب در SOBP، ضرایب وزنی مناسب باید برای هر توزیع دز عمقی به کار رود. در مورد SOBP زیستی، علاوه بر ضرایب وزنی شدت، باید مقدار RBE در هر نقطه که وابسته به دز عمقی و LET است نیز محاسبه گردد.

در این مطالعه، برای تعیین RBE در تابش یون هلیوم به رده سلولی V79، یک رابطه پارامتری که بر اساس داده های تجربی استخراج شده اند و نیز شبیه سازی مونت کارلو برای پرتو هلیومی بکار گرفته شده است. مطالعه شبیه سازی، بر اساس پاسخ فانتوم آب به پرتو هلیومی استوار است. توزیع دز عمقی و LET، در جهت تابش یون های هلیوم، برای ۷ انرژی مختلف، متناظر با پهنای مشخصی برای SOBP، با اجرای برنامه هادرون تراپی موجود در بسته نرم افزاری Geant4 به دست آورده شده است. فاکتورهای وزنی برای تنظیم شدت هر پرتو، برای طراحی یک SOBP زیستی یکنواخت، با استفاده از محاسبات ماتریسی استخراج شده اند. یکنواختی SOBP زیستی، در حد بسیار مطلوب است. همچنین سطح بقای سلولی در تابش پرتو هلیومی نیز رسم گردیده است.

توجه به متغیر بودن کمیت RBE، در سیستم های طراحی درمان، اهمیت زیادی دارد. تغییرات ویژه این کمیت بر حسب LET و دز، در طراحی SOBP زیستی باید مورد توجه واقع شود. در این مطالعه، دیده شد که در مقادیر کم LET، تا یک مقدار خاص، اندازه RBE در حال افزایش است و نیز شیب

همچنین تابع سطح بقای سلولی بر حسب مکان در این تابش در شکل ۱۰ نمایش داده شده است. این نمودار، با بکارگیری مقادیر عددی $(\alpha/\beta)_{He}$ بر حسب مکان در رابطه ۱ حاصل شده است. در این شکل، سه نمودار، مربوط به تابش سه مجموعه پرتو یونی با تعداد یون فرودی مختلف، با یکدیگر مقایسه شده است. تعداد ذرات فرودی برای هر پرتو، با احتساب ضرایب وزنی شدت از جدول ۱ محاسبه شده است. مقدار دز زیستی در ناحیه SOBP به ازای تابش ۱ یون، طبق شکل ۹، برابر با $2/8 \times 10^{-4}$ GyRBE است. به همین دلیل، تابش هزار ذره، معادل با مقدار دز $0/28$ GyRBE، تابش ده هزار ذره، معادل با دز $2/8$ GyRBE و تابش پنجاه هزار ذره، معادل با دز $14/32$ GyRBE در ناحیه SOBP است. از این شکل دیده می شود که برای تابش با دز بیش تر در ناحیه SOBP، سطح بقای سلولی در محدوده تومور، پایین می آید و این بدان معناست که احتمال زنده بودن سلول های تومور کاهش می یابد. در تابش ده هزار ذره، تنها ۴۰٪ سلول های تومور زنده مانده اند و در تابش پنجاه هزار ذره، سطح بقای سلولی در محدوده تومور به صفر رسیده که نشان دهنده این است که همه سلول های تومور نابود شده اند. این نتایج، سازگار با نتایج محاسبات مایرانی و همکاران ایشان می باشد [۱۸].



شکل (۱۰): سطح بقای سلولی در تابش دسته پرتو یون هلیوم. پارامتر D_{SOBP} مقدار دز زیستی در ناحیه SOBP را نشان می دهد.

نشان داده شد که بازه تغییرات مقدار RBE، برای تابش یون هلیوم به یک رده سلولی نوعی، می‌تواند دارای مقادیری در بازه مقادیر ۱/۱۰ تا ۶/۳۳ باشد. این موضوع نشان می‌دهد که ثابت در نظر گرفتن مقدار RBE در موارد بالینی، سبب ایجاد خطا در نتایج می‌گردد. استفاده از روش‌های محاسباتی دقیق برای RBE، می‌تواند بازدهی امر طراحی درمان را بالا ببرد.

تغییرات دز برحسب LET، مثبت است. اما درست بعد از این مقدار، با اینکه RBE همچنان در حال افزایش است، رفتار تغییرات دز برحسب LET، به طور ناگهانی تغییر می‌کند و شیب نمودار، منفی می‌شود. این رفتار RBE برحسب دز و LET، نشانگر ویژگی‌های نسبتاً پیچیده توابع پاسخ سیستم‌های زیستی، به پرتوهای یونی سنگین است که در سیستم‌های طراحی درمان، نمی‌توان از آن‌ها چشم‌پوشی کرد. همچنین

۷. مراجع

- [1] J.S. Loeffler and M. Durante. Charged particle therapy: optimization, challenges and future directions. *Nature Reviews Clinical Oncology* 10 (2013) 411–424.
- [2] L. Grzanka. Modelling beam transport and biological effectiveness develop treatment planning for ion beam radiotherapy. PhD thesis (2013).
- [3] J.R. Castro and J.M. Quivey. Clinical experience and expectations with helium and heavy ion irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 3 (1977) 127–131.
- [4] A. Brahme. Recent advances in light ion radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 58 (2004) 603–616.
- [5] H. Paganetti. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Physics in Medicine and Biology* 59 (2014) 419–472.
- [6] T. Elsässer, W.K. Weyrather, T. Friedrich, M. Durante, G. Iancu, M. Krämer, G. Kragl, S. Brons, M. Winter, K. J. Weber and M. Scholz. Quantification of the relative biological effectiveness for ion beam radiotherapy: direct experimental comparison of proton and carbon ion beams and a novel approach for treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology* 78 (2010) 1177–1183.
- [7] M. Krämer. Helium ions for radiotherapy? Physical and biological verifications of a novel treatment modality. *Medical Physics* 43 (2016) 1995–2004.
- [8] Y. Kase, T. Kanai, Y. Matsumoto, Y. Furusawa, H. Okamoto, T. Asaba, M. Sakama and H. Shinoda. Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams *Radiation Research* 166 (2006) 629–638.
- [9] A. Mairani, G. Magro, I. Dokic, S. M. Valle, T. Tessonier, R. Galm, M. Ciocca, K. Parodi, A. Ferrari, O. Jäkel, T. Haberer, P. Pedroni and T.T. Böhlen. Data-driven RBE parameterization for helium ion beams. *Physics in Medicine and Biology* 61 (2016) 888–905.
- [10] M.R. Kelley. DNA repair in cancer therapy: molecular targets and clinical applications. Amsterdam: Academic Press (2012).
- [11] S. Agostinelli, J. Allison and K. Amako. Geant4: a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 506 (2003) 250–303.
- [12] G. Cirrone, G. Cuttone and E. Mazzaglia. Hadrontherapy: a Geant4-based tool for proton/ion-therapy studies. *Progress in Nuclear Science and Technology* 2 (2011) 207–212.
- [13] Geant4 Collaboration, Geant4 Physics Reference Manual, Geant4 10.1 ed, (2014).
- [14] ICRU, Prescribing, recording and reporting proton-beam therapy, ICRU Report N.78, (2007).
- [15] A. Mairani, I. Dokic, G. Magro, T. Tessonier, J. Bauer, T.T. Böhlen, M. Ciocca, A. Ferrari, P.R. Sala, O. Jäkel, J. Debus, T. Haberer, A. Abdollahi and K. Parodi. A phenomenological relative biological effectiveness approach for proton therapy based on an improved description of the mixed radiation field. *Physics in Medicine and Biology* 62 (2017) 1378–1395.
- [16] S. Dewey, L. Burigo, I. Pshenichnov, I. Mishustin and M. Bleicher. Lateral variation of radiobiological properties of therapeutic fields of ^1H , ^4He , ^{12}C and ^{16}O ions studied with Geant4 and microdosimetric kinetic model. *Physics in Medicine and Biology* 62 (2017) 5884–5907.
- [17] L. Rezaee. Design of spread-out bragg peaks in hadron therapy with oxygen ions. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 23 (2018) 433–441.
- [18] A. Mairani, I. Dokic, G. Magro, T. Tessonier, F. Kamp, D. J. Carlson, M. Ciocca, F. Cerutti, P.R. Sala, A. Ferrari, T.T. Böhlen, O. Jäkel, K. Parodi, J. Debus, A. Abdollahi and T. Haberer. Biologically optimized helium ion plans: calculation approach and its in vitro validation. *Physics in Medicine and Biology* 61 (2016) 4283–4299.