

محاسبه و ارزیابی نهشت انرژی و S-value ناشی از الکترون‌های کم-انرژی در یک مدل

چندسلولی، با استفاده از Geant4-DNA

رامک سلیم و پیوند طاهرپرور*

گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، گیلان، ایران.

*گیلان، رشت، خیابان نامجو، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک، کدپستی: ۴۱۹۳۸-۳۳۶۹۷

پست الکترونیکی: p.taherparvar@guilan.ac.ir

چکیده

امروزه، روش‌های پرتودرمانی هدفمند در درمان سرطان، می‌کوشند علاوه بر نابودی کامل تومور هدف، تا جای ممکن سلول‌های سالم مجاور آن را در معرض تابش یونیزان قرار ندهند. از این رو، ذرات باردار کوتاه‌بردی چون الکترون‌های کم-انرژی که برای دستیابی توأمان به این دو هدف مناسب‌اند، نقش مهمی را در پرتودرمانی هدفمند ایفا می‌کنند و بنابراین، اتخاذ روش‌های دقیق نظیر شبیه‌سازی‌های مونت کارلو به منظور انجام دزیمتری سلولی الکترون‌ها و درک بهتر الگوی نهشت انرژی آن‌ها در سطح سلول ضروری می‌نماید. در این مطالعه، با استفاده از کد شبیه‌سازی Geant4-DNA، چهار سلول (و هسته‌ی) کروی از جنس آب مایع در محیط بافت نرم، به عنوان یک خوشه‌ی سلولی مدل‌سازی شد. یکی از سلول‌های این مدل به عنوان چشمه‌ی گسیل الکترون‌های تک‌انرژی ۱۰-۱ keV در نظر گرفته شد و نهشت انرژی به همراه کمیت S-value، در این سلول و سلول‌های مجاور آن به ازای فواصل سلولی مختلف، محاسبه گردید. در کنار اعتبارسنجی مقادیر برآورد شده‌ی Geant4-DNA از طریق مقایسه با داده‌های گزارش شده توسط کمیته‌ی دز تابش داخلی درمانی و نتایج به دست آمده از نسخه‌ی پیشین این کد، که توافق بسیار خوبی را نشان می‌دهد، ارزیابی نتایج به دست آمده حاکی از آن است که افزایش فاصله‌ی بین سلولی به میزان زیادی (۵۰ درصد و بیشتر) بر کاهش نهشت انرژی و S-value در سلول‌های مجاور سلول چشمه مؤثر است. علاوه بر این، برای انرژی‌های ۳ keV و بالاتر، انرژی نهشت یافته در سلول‌های مجاور عموماً به گونه‌ای است که می‌تواند موجب تخریب و مرگ سلولی شود؛ موضوع مهم دیگری که باید در انتخاب رادیوداروی (گسیلنده‌ی الکترون) مناسب و طراحی بهینه‌ی درمان برای انجام پرتودرمانی هدفمند تومورها در موارد واقعی مورد توجه قرار گیرد.

کلیدواژگان: دزیمتری سلولی، مدل چندسلولی، پرتودرمانی هدفمند، الکترون کم-انرژی، نهشت انرژی، S-value، شبیه‌سازی مونت کارلو، Geant4-DNA

۱. مقدمه

هسته‌ای برخوردار است. از یک سو، از چند دهه‌ی گذشته تاکنون، روش‌های مرسوم پرتودرمانی با استفاده از باریکه‌ی

امروزه، شناخت هرچه بهتر تابش یونیزان و اثرات درمانی آن بر بیماری‌هایی همچون سرطان، از اهمیت بسزایی در پزشکی

انرژی خطی بالا، از بردی کوتاه (کمتر از ابعاد سلولی (میکرومتر و نانومتر) و یا قابل مقایسه با آن) برخوردار هستند، که این امر باعث می‌شود در صورت گسیل در نزدیکی تومور هدف، بیشترین اثر تخریبی را بر روی آن گذاشته و در عین حال، کمینه‌ی تابش یونیزان را به سلول‌های سالم مجاور تحمیل کنند [۸-۱۱]. البته، لازم به ذکر است که علاوه بر (طیف) انرژی (گسیلی) به‌عنوان عاملی کلیدی در انتخاب یک رادیونوکلیئید درمانی مناسب، پارامترهای دیگری از قبیل نیمه‌عمر فیزیکی رادیونوکلیئید، مولکول عامل (یا حامل) نشان‌دار شده‌ی آن، درونی‌سازی و تثبیت رادیونوکلیئید در هدف، خلوص، روش تولید، فراوانی طبیعی و غیره نیز باید مورد توجه قرار گیرند [۱۱،۱۲].

به‌طور کلی، در هنگام مواجهه با دزهای کم و اهدافی به کوچکی ابعاد (زیر)سلولی، به‌منظور دستیابی به توصیفی کمی از نهشت انرژی و ارزیابی اثرات تابش یونیزان در محیط تابش دیده شده، بایست مفهوم میکرودزیمتری (یا نانودزیمتری) مورد توجه قرار گیرد [۱۳،۱۴]. یک رویکرد نیمه‌تحلیلی شناخته‌شده برای انجام محاسبات دزیمتری در سطح (زیر)سلولی، فرمول‌بندی توسعه‌یافته توسط کمیته‌ی دز تابش داخلی درمانی^۱ (MIRD) می‌باشد. با این وجود، روش پیشنهادی MIRD به‌دلیل استفاده از تقریب کندشدن پیوسته^۲ (CSDA)، همه‌ی خواص انتقال ذرات باردار از جمله اتلاف انرژی و تولید پرتوهای دلتا (الکترون‌های ثانویه) را که در سطح (زیر)سلولی مهم هستند، در نظر نمی‌گیرد. این محدودیت را می‌توان با بهره‌گیری از تکنیک‌های مونت‌کارلو (مبتنی بر نمونه‌گیری تصادفی از توابع احتمال توسط اعداد شبه‌تصادفی) که برای مدل‌سازی توزیع میکروسکوپی یک نهشت انرژی موضعی مناسب‌اند، برطرف نمود [۹، ۱۵].

خارجی، در درمان تومورهای جامد و بزرگ مورد استفاده قرار گرفته‌است و از سویی دیگر در سال‌های اخیر، بهینه‌بودن این روش‌ها برای درمان تومورهای منفرد کوچک، خوشه‌ی کوچکی از تومورها و نیز تومورهای پخش شونده که به‌علت تحمیل میزان غیر قابل قبولی از تابش به سلول‌های سالم مجاور می‌باشد، منجر به پیدایش و توسعه‌ی شاخه‌ای از پرتودرمانی به نام پرتودرمانی هدفمند^۱ (TRT) شده است [۱،۲].

سازوکار عمده‌ی روش‌های پرتودرمانی برای نابودی سلول سرطانی، در تخریب حساس‌ترین بخش آن سلول نسبت به تابش، یعنی اسید دی‌اکسی‌ریبونوکلیئیک^۲ (DNA) هسته‌ی آن خلاصه می‌شود [۳،۴]. به‌طور کلی، هرگونه آسیب بیولوژیکی مستقیم و غیرمستقیم DNA ناشی از تابش یونیزان، شامل آسیب پایه، شکست تک رشته‌ای^۳ (SSB)، شکست دو رشته‌ای^۴ (DSB)، شکست پیچیده و غیره، می‌تواند سبب جهش‌های ژنتیکی، معضلات زیستی (نظیر ابتلا به سرطان) و یا مرگ سلول گردد [۵،۶]، و نشان داده شده است که شدت و احتمال وقوع شکست‌های رشته‌ای خصوصاً DSB که به دلیل احتمال عدم ترمیم، ترمیم نادرست و یا انحراف کروموزومی بیشتر، به‌عنوان بحرانی‌ترین ضایعه‌ی DNA در نظر گرفته می‌شود، قویاً به نوع و خصوصیات تابش یونیزان (انرژی، انتقال انرژی خطی^۵ و غیره) وابسته است [۳،۷].

بر این اساس و با توجه به لزوم محدودسازی مؤثر تابش یونیزان به تومور هدف در روش TRT، تجویز چشمه‌های (رادیوداروها یا رادیونوکلیئیدهای گسیلنده‌ی) الکترونی کم-انرژی (خصوصاً الکترون‌های اوزه و تبدیل داخلی) بیشتر از گزینه‌هایی چون فوتون‌ها، پروتون‌ها، یون‌ها و غیره مورد توجه قرار گرفته است. در حقیقت، این الکترون‌ها علاوه بر انتقال

¹ Targeted Radiation Therapy

² Deoxyribonucleic acid

³ Single Strand Break

⁴ Double Strand Break

⁵ Linear Energy Transfer (LET)

⁶ Committee on Medical Internal Radiation Dose

⁷ Continous Slowing-Down Approximation

گزارش شده در مرجع ۹ استفاده شد. در انتها، با افزایش فواصل بین سلولی در مدل مورد بررسی، اثرات آن بر روی مقادیر به دست آمده در چهار سلول و به ازای انرژی‌های جنبشی اولیه‌ی الکترون، مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. فرمول‌بندی MIRD

محاسبات دزیمتری مربوط به تابش داخلی، به طور متداول توسط رویکرد پیشنهادی MIRD که مسئله‌ی ارزیابی دز برای رادیوداروهای تجویز شده به اندام‌ها، بافت‌ها و سلول‌ها را ساده می‌کند، صورت می‌گیرد. طبق این فرمول‌بندی، متوسط دز الکترون جذب شده از ناحیه‌ی چشمه در ناحیه‌ی هدف $(\bar{D}(r_T \leftarrow r_S))$ ناشی از فعالیت انباشته (تعداد کل واپاشی‌های صورت گرفته) در ناحیه‌ی چشمه $\tilde{A} r_S$ ، از رابطه‌ی زیر به دست می‌آید [۱۶، ۲، ۱۷]:

$$\bar{D}(r_T \leftarrow r_S) = \tilde{A} r_S \cdot S(r_T \leftarrow r_S) \quad (1)$$

که در آن، $S(r_T \leftarrow r_S)$ به عنوان مقدار S (S-value) شناخته شده و از اهمیتی اساسی برخوردار است. S-value به طور کلی، یک کمیت فیزیکی مرتبط با نوع و خواص ترابرد تابش در ماده‌ی هدف و نیز هندسه‌ی نواحی چشمه و هدف می‌باشد و لذا می‌توان بدون نیاز به هیچگونه دانشی درباره‌ی فعالیت انباشته، آن را محاسبه نمود [۸]:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{\bar{E}(r_T \leftarrow r_S)}{m_{r_T}} \quad (2)$$

که $\bar{E}(r_T \leftarrow r_S)$ متوسط کل انرژی نهشت یافته در جرم m_{r_T} از ناحیه‌ی هدف به ازای واپاشی در ناحیه‌ی چشمه می‌باشد.

۲.۲. شبیه‌سازی مونت کارلو

تاکنون تلاش‌های بسیاری به منظور شبیه‌سازی ترابرد ذره بر پایه‌ی دقیق‌ترین سطح مقطع‌های توصیف‌کننده‌ی موجود از برهم‌کنش‌های آن با ماده صورت گرفته است که منجر به پیدایش و توسعه‌ی کدهای مسیر-ساختار^۱ مونت کارلوی متعددی شده است [۵، ۱۵]. از میان کدهای مونت کارلو، افزونه‌ی Geant4-DNA از ابزار شبیه‌سازی مونت کارلوی Geant4، که به طور گسترده در کاربردهای میکرو دزیمتری مورد استفاده قرار گرفته است، شامل کلاس‌های کتابخانه‌ای نوشته شده به زبان C++ می‌باشد که امکان شبیه‌سازی رویداد-به-رویداد مسیرهای الکترون و برهم‌کنش‌های آن (یونش، برانگیزش، پراکندگی کشسان و غیره) را در مقیاس میکرومتر و پایین تر و در محیط آب مایع (به عنوان ماده‌ی اصلی سازنده‌ی سلول) فراهم می‌کند. Geant4-DNA به طور عمده بر شبیه‌سازی آسیب‌های بیولوژیکی در مقیاس DNA متمرکز بوده و نسبت به سایر کدهای مسیر-ساختار مونت کارلو، قادر به شبیه‌سازی‌های دقیق‌تری در محدوده‌ی انرژی در حدود keV و پایین تر می‌باشد [۶، ۲، ۸].

در این مقاله، با استفاده از کد Geant4-DNA، محاسبات میکرو دزیمتری برای الکترون‌های تک انرژی ۱۰-۱ keV انجام شده است. یک مدل چندسلولی متشکل از چهار سلول و هسته‌ی کروی هم‌مرکز از جنس آب مایع، شبیه‌سازی و یکی از سلول‌های آن به عنوان چشمه‌ی تابش الکترون در نظر گرفته شد. سپس کمیت‌های انرژی نهشت یافته و S-value (متوسط دز جذب شده در هدف به ازای واحد فعالیت انباشته در چشمه) در سلول چشمه (به عنوان یک سلول سرطانی) و در سه سلول مجاور آن (به عنوان سلول‌های سالم مجاور سلول سرطانی) محاسبه گردید. به منظور اعتبارسنجی، از مقایسه‌ی داده‌های به دست آمده در حالت خود-دز (سلول چشمه و سلول هدف یکسان) با مقادیر متناظر MIRD و مقادیر متناظر

^۱ Track-Structure (TS) codes

در دو دهه‌ی اخیر، تعداد پژوهش‌های صورت گرفته در زمینه‌ی دزیمتری سلولی الکترون‌ها و توجه به پارامترهای مهم دخیل در این مقیاس (به خصوص نهشت انرژی و S-value [۱۵،۸]) و نیز اثرات عوامل مختلف بر آن‌ها، روند رو به رشدی داشته است [۶]. بخش عمده‌ی این پژوهش‌ها، به مطالعه‌ی مدل تک‌سلولی (سلول منفرد) کروی اختصاص یافته‌اند، که از میان آن‌ها می‌توان به محاسبه و مقایسه‌ی کسر جذبی و S-value به‌دست آمده از طریق روش‌های CSDA و مونت‌کارلو [۱]، مقایسه‌ی کمیت S-value سلولی محاسبه شده توسط کدهای مختلف مونت‌کارلو به ازای شعاع‌های مختلف سلول [۲]، تأثیر هندسه‌های سلولی و تقریب‌های هندسی مختلف بر S-value [۹،۱۲] و شبیه‌سازی پارامترهای میکرو دزیمتری با استفاده از مدل‌های فیزیکی مختلف تعبیه شده در Geant4 [۱۳] اشاره کرد. همچنین تعداد کمتری از مقالات، شبیه‌سازی مدل‌های چندسلولی و پیچیده‌تر را مورد بررسی قرار داده‌اند؛ به‌عنوان نمونه، کای^۱ و همکاران [۱۰] با استفاده از کد MCNP مدل‌سازی دزیمتری سلولی مس-۶۴ برای یک مونولایه (خوشه‌ی سلولی) را مطالعه کردند و فاراجی^۲ و همکاران [۱۷] در پژوهش خود، به محاسبه‌ی دزیمتری سلولی (S-value) برای یک مدل چندسلولی شامل آرایش سلولی شش‌گوشه‌ی فشرده پرداختند.

در مقاله‌ی حاضر، هندسه‌ی سلولی کروی (به‌عنوان متداول‌ترین مدلی که تاکنون برای شبیه‌سازی یک سلول به کار رفته است) مشابه با ابعاد (نوعی سلول) بررسی شده در گزارش MIRD [۱۶] و مرجع ۹ مورد توجه قرار گرفته است تا در گام نخست، با انجام یک مقایسه‌ی بامعنا میان S-value محاسبه شده توسط Geant4-DNA v10.03-p01 با مقادیر متناظر گزارش شده در دو مرجع ذکر شده، نتایج به‌دست آمده

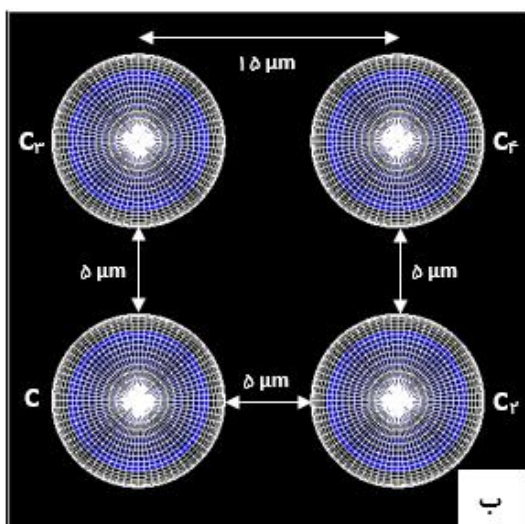
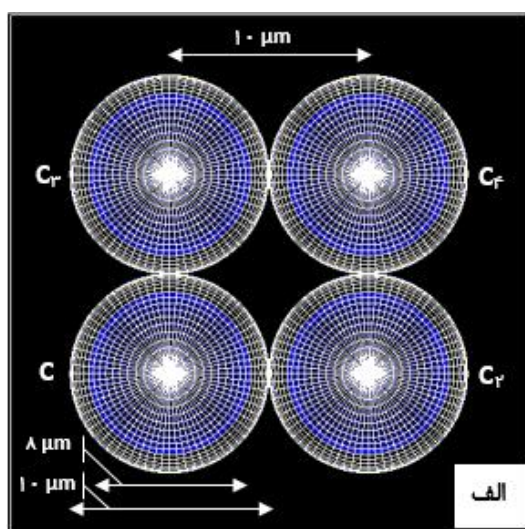
اعتبارسنجی شود. در ادامه، اثر فاصله‌ی سلولی بر انرژی نهشت یافته و کمیت S-value، ناشی از گسیل الکترون‌های کم-انرژی (در محدوده‌ی انرژی معادل با برد نوعی از مرتبه‌ی میکرومتر، متناسب با مقیاس سلولی [۱۸]) درون یک سلول چشمه، در همان سلول و نیز در سلول‌های مجاور آن مورد مطالعه قرار گرفته است.

مدل شبیه‌سازی شده متشکل از مکعب مستطیلی به ابعاد $15 \mu\text{m} \times 30 \mu\text{m} \times 30 \mu\text{m}$ و از جنس بافت نرم (G4_TISSUE_SOFT_ICRP) با چگالی $1/0.3 \text{ gcm}^{-1}$ می‌باشد که چهار سلول کروی به شعاع $5 \mu\text{m}$ ، هر یک حاوی هسته‌ای کروی به شعاع $4 \mu\text{m}$ را دربر دارد. سلول‌ها و هسته‌های آن‌ها، تماماً از جنس آب مایع (G4_WATER) با چگالی $1/0.0 \text{ gcm}^{-1}$ می‌باشند. مرکز این چهار سلول و هسته‌ی کروی (با نام‌های C_۱، C_۲، C_۳ و C_۴)، به‌ترتیب در نقاط $(0, 0, 5 \mu\text{m})$ ، $(0, 5 \mu\text{m}, 0)$ ، $(5 \mu\text{m}, 0, 0)$ و $(0, 0, 5 \mu\text{m})$ از مبدأ دستگاه مختصات حجم جهان (مکعب مستطیل) واقع شده‌است. نمایی از مدل توصیف شده در شکل ۱ قابل مشاهده است.

در تمام مراحل شبیه‌سازی، یکی از سلول‌ها (سلول C) به‌عنوان چشمه انتخاب شد و الکترون‌های تک‌انرژی با انرژی جنبشی اولیه‌ی ۱۰-۱ keV به‌طور یکنواخت و تصادفی درون آن نمونه‌گیری شدند. محاسبات و شبیه‌سازی‌های الکترون‌ها بر اساس سطح مقطع برهم‌کنش‌های فیزیکی آن‌ها (و تولید ذرات نهایی نظیر الکترون‌های ثانویه) در آب مایع صورت گرفته است که در کد Geant4 به‌طور پیش‌فرض بر عهده‌ی کلاس G4EmDNAPhysics قرار دارد [۹،۱۴]. همچنین انرژی قطع برابر با مقدار پیش‌فرض و به میزان $7/4 \text{ eV}$ (معادل با آستانه‌ی برانگیزش آب مایع) در نظر گرفته شد. به‌منظور کاهش خطا و پراکندگی در محاسبات، نتایج به‌دست آمده بر روی ۲۰۰۰۰۰ الکترون اولیه متوسط‌گیری شد. در مرحله‌ی

^۱ Cai^۲ Faraggi

در این چهار سلول، به‌عنوان تابعی از انرژی جنبشی اولیه‌ی (۱-۱۰ keV) الکترون گسیلی در سلول چشمه‌ی C، به ازای فواصل بین سلولی ۰، ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ میکرومتر (فاصله‌های بین مراکز سلول ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴ و ۱۵ میکرومتر) آورده شده‌است و شکل ۳ نیز نسبت‌های S-value محاسبه شده در سلول‌های مجاور سلول C به مقدار S-value این سلول را در انرژی‌های الکترونی و فواصل بین سلولی ذکر شده نشان می‌دهد.



شکل (۱): نمایی از مدل چندسلولی شبیه‌سازی شده در Geant4

DNA. کره‌های سفید و آبی رنگ به ترتیب بیانگر سلول و هسته

می‌باشند. در شکل (الف) سطح هر سلول بر سطح دو سلول مجاور خود

مماس است (فاصله‌ی بین سلولی صفر) و در شکل (ب) مرکز هر سلول

نسبت به مرکز دو سلول مجاورش به اندازه‌ی ۵ μm دور شده است.

نخست، نهشت انرژی و کمیت S-value در هر چهار سلول محاسبه گردید و به‌منظور اعتبارسنجی، S-value مربوط به سلول C با مقادیر متناظر MIRD (که از نرم‌افزار MIRDcell [۱۹] اتخاذ شده‌اند) و مقادیر محاسبه شده‌ی Geant4-DNA v10.0-p02 (که پیش از این توسط شفلی^۱ و همکاران [۹]، با اتخاذ مدل‌های فیزیکی مشابه (پیش‌فرض) به دست آمده‌اند) مورد مقایسه قرار گرفت. سپس فاصله‌ی بین هر سلول با دو سلول مجاورش که پیش از این صفر بود (و سلول‌ها بر هم مماس بودند)، به ترتیب به ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ میکرومتر افزایش یافت (افزایش فواصل بین مراکز سلولی از ۱۰ میکرومتر، به ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴ و ۱۵ میکرومتر) و برای هر کدام از این حالات، کل انرژی نهشت یافته و کمیت S-value در هر چهار سلول محاسبه شد. بدین طریق، اثر فواصل سلولی بر میزان تأثیر تابش الکترون‌های گسیلی درون سلول سرطانی، بر سلول‌های سالم مجاور آن مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت. خطای وارد در محاسبات در هر دو مرحله‌ی اعتبارسنجی و ارزیابی، برای نتایج مربوط به سلول C کمتر از ۰/۵ درصد و برای نتایج مربوط به سایر سلول‌ها کمتر از ۳ درصد می‌باشد.

۳. نتایج و بحث

همانطور که پیش‌تر گفته شد، یکی از سلول‌های مدل شبیه‌سازی شده (سلول C) به‌عنوان چشمه انتخاب شد و کل انرژی نهشت یافته و S-value در این سلول و سه سلول مجاور آن (C_1 ، C_2 و C_3) به کمک کد Geant4-DNA محاسبه گردید. جداول ۱ تا ۴، به ترتیب مقادیر S-value به دست آمده در سلول‌های C، C_1 ، C_2 و C_3 را نشان می‌دهند که به تفکیک انرژی الکترون و نیز فواصل بین سلولی بیان شده‌اند. همچنین در شکل ۲، نمودارهای کل انرژی نهشت یافته

^۱ Šefl

جنبشی اولیه‌ی الکترون‌ها، مقادیر S-value درون سلول چشمه افزایش یافته است اما شیب این افزایش رو به کاهش است. در واقع، همانطور که از شکل ۲ (الف) مشخص است، با افزایش انرژی الکترون‌های گسیل شده در سلول چشمه، برد آن‌ها فراتر از ابعاد سلول (به قطر ۱۰ میکرومتر) خواهد شد که همین امر باعث می‌شود کسر بیشتری از آن‌ها امکان خروج از سلول چشمه را پیدا کنند. لذا به همین دلیل است که سهمی از انرژی اولیه‌ی الکترون‌های فرودی که در سلول C به‌جای گذاشته می‌شود، از حدود ۹۹ درصد برای انرژی ۱ keV به حدوداً ۷۸ درصد برای انرژی ۱۰ keV تقلیل یافته است.

از سویی دیگر، الکترون‌هایی که موفق به فرار از سلول چشمه شده‌اند، امکان نهشت انرژی در سلول‌های C_۲، C_۳ و C_۴ را خواهند یافت. با این وجود، به دلیل برد محدود الکترون‌های کم-انرژی در ماده‌ی سلولی (در اینجا آب مایع با چگالی واحد) و نیز ماده‌ی بین سلولی (از جنس بافت نرم، که چگالی نزدیک به واحد دارد)، در شکل ۲ (ب، ج و د) مشهود است که سهم بسیار کوچکی از انرژی جنبشی اولیه‌ی الکترون‌های گسیل شده در سلول چشمه، در سلول‌های مجاور نهشت خواهد یافت (کمتر از ۰/۰۰۵ درصد برای مورد انرژی ۱ keV) که با افزایش انرژی اولیه‌ی الکترون افزایش می‌یابد (تا تقریباً ۱/۴ درصد برای مورد انرژی ۱۰ keV). همچنین افزایش در انرژی اولیه‌ی الکترون‌ها، منجر به افزایش مقادیر S-value به‌دست آمده برای سلول‌های C_۲، C_۳ و C_۴ شده است که این موضوع، به ترتیب در جداول ۲، ۳ و ۴ قابل مشاهده است، اما همانگونه که از شکل ۳ مشخص است، بیشینه مقدار نسبت S-value در سلول‌های مجاور (S_{cross}) به S-value در سلول چشمه (S_{self}) کمتر از ۲ درصد می‌باشد.

در جدول ۱، در ذیل مقادیر S-value گزارش شده، اختلاف آن‌ها (به درصد) نسبت به مقادیر متناظر MIRD (به دست آمده توسط نرم‌افزار MIRDcell [۱۹]) و نسبت به مقادیر متناظر Geant4 (محاسبه شده توسط شفل و همکاران [۹]) در داخل گروه ذکر شده است. درصدهای اختلاف نسبت به این دو مرجع از رابطه‌ی زیر محاسبه شده است:

$$RD = \left(\frac{S_{Geant4-DNA}}{S_{Ref}} - 1 \right) \times 100 \quad (3)$$

نتایج نشان داده شده در جدول ۱ بیانگر آن است که توافق بسیار خوبی میان داده‌ها وجود دارد؛ درصدهای اختلاف تا انرژی ۵ keV، کمتر از ۱ درصد بوده و در انرژی ۱۰ keV، به بیشینه مقدار خود (در حدود ۳/۵ درصد اختلاف با مقادیر MIRD و در حدود ۲ درصد اختلاف با مقادیر گزارش شده توسط شفل و همکاران) می‌رسد. این توافق بسیار خوب، درستی و دقت روند شبیه‌سازی و نتایج به‌دست آمده توسط Geant4-DNA در پژوهش حاضر را تأیید می‌کند. در ادامه، پس از اعتبارسنجی موفقیت‌آمیز نتایج، مقادیر به‌دست آمده مورد تحلیل و بررسی قرار گرفته است. مقادیر S-value در جدول ۱ و نمودارهای انرژی نهشت یافته در شکل ۲ (الف) به وضوح بیانگر آن هستند که تغییر فواصل بین سلولی، بر S-value و انرژی نهشت یافته در سلول C تأثیری نمی‌گذارد. دلیل این امر واضح است؛ از آنجایی که منشأ تابش الکترون‌ها در درون سلول C قرار دارد، با تغییر موقعیت مرکز این سلول نسبت به مبدأ دستگاه مختصات حجم جهان (مکعب مستطیل دربرگیرنده‌ی سلول‌ها)، تغییری در توزیع الکترون‌های گسیل شده در درون سلول C به وجود نمی‌آید. موضوع دیگری که از جدول ۱ استنباط می‌گردد، آن است که با افزایش انرژی

جدول (۲): مقادیر S-value در سلول هدف C_p ناشی از گسیل الکترون‌های تک‌انرژی درون سلول چشمه‌ی C.

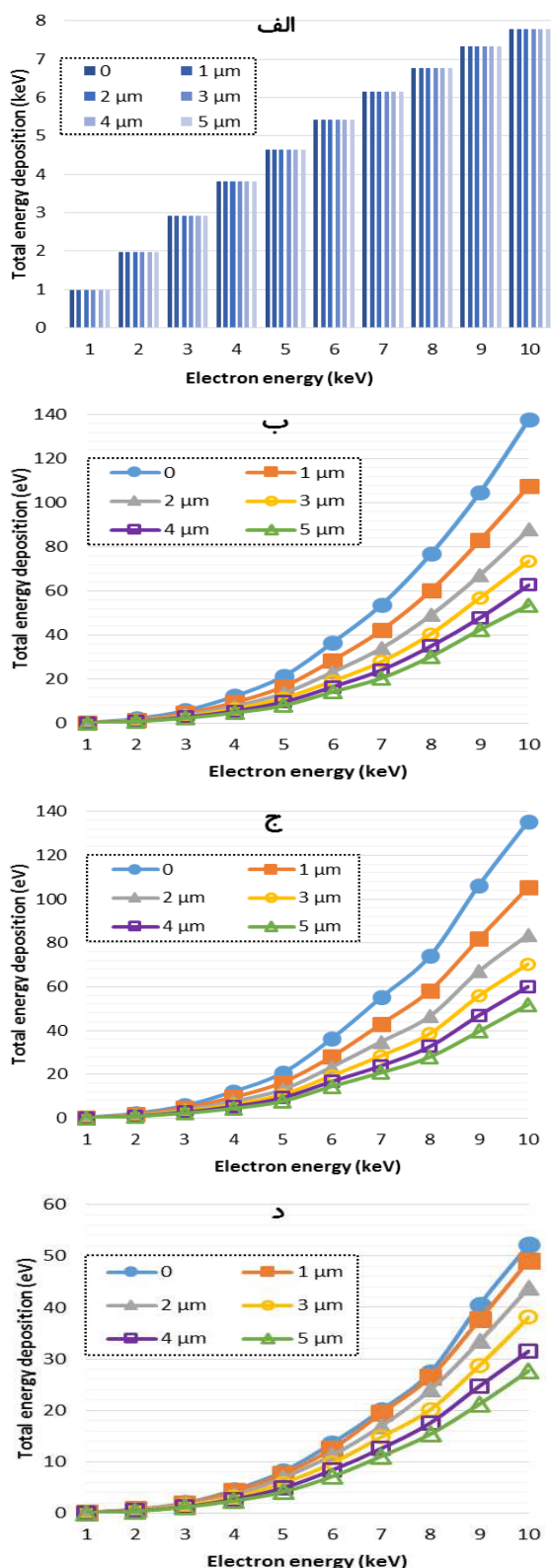
| ۵ | ۴ | ۳ | ۲ | ۱ | ۰ | فاصله‌ی بین سلولی (μm) |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| (GyBq ⁻¹ s ⁻¹) S-value | | | | | | انرژی (keV) |
| $3/08 \times 10^{-8}$ | $3/42 \times 10^{-8}$ | $4/29 \times 10^{-8}$ | $5/08 \times 10^{-8}$ | $6/34 \times 10^{-8}$ | $8/46 \times 10^{-8}$ | ۱ |
| $2/60 \times 10^{-7}$ | $2/87 \times 10^{-7}$ | $3/37 \times 10^{-7}$ | $4/00 \times 10^{-7}$ | $4/79 \times 10^{-7}$ | $6/19 \times 10^{-7}$ | ۲ |
| $7/04 \times 10^{-7}$ | $8/36 \times 10^{-7}$ | $9/57 \times 10^{-7}$ | $1/14 \times 10^{-6}$ | $1/37 \times 10^{-6}$ | $1/76 \times 10^{-6}$ | ۳ |
| $1/44 \times 10^{-6}$ | $1/77 \times 10^{-6}$ | $1/99 \times 10^{-6}$ | $2/36 \times 10^{-6}$ | $2/88 \times 10^{-6}$ | $3/75 \times 10^{-6}$ | ۴ |
| $2/45 \times 10^{-6}$ | $2/94 \times 10^{-6}$ | $3/48 \times 10^{-6}$ | $4/15 \times 10^{-6}$ | $5/09 \times 10^{-6}$ | $6/53 \times 10^{-6}$ | ۵ |
| $4/36 \times 10^{-6}$ | $5/04 \times 10^{-6}$ | $5/84 \times 10^{-6}$ | $7/10 \times 10^{-6}$ | $8/74 \times 10^{-6}$ | $1/12 \times 10^{-5}$ | ۶ |
| $6/27 \times 10^{-6}$ | $7/40 \times 10^{-6}$ | $8/57 \times 10^{-6}$ | $1/04 \times 10^{-5}$ | $1/29 \times 10^{-5}$ | $1/65 \times 10^{-5}$ | ۷ |
| $9/26 \times 10^{-6}$ | $1/07 \times 10^{-5}$ | $1/24 \times 10^{-5}$ | $1/50 \times 10^{-5}$ | $1/84 \times 10^{-5}$ | $2/35 \times 10^{-5}$ | ۸ |
| $1/30 \times 10^{-5}$ | $1/49 \times 10^{-5}$ | $1/74 \times 10^{-5}$ | $2/06 \times 10^{-5}$ | $2/54 \times 10^{-5}$ | $3/21 \times 10^{-5}$ | ۹ |
| $1/64 \times 10^{-5}$ | $1/92 \times 10^{-5}$ | $2/25 \times 10^{-5}$ | $2/69 \times 10^{-5}$ | $3/30 \times 10^{-5}$ | $4/22 \times 10^{-5}$ | ۱۰ |

جدول (۳): مقادیر S-value در سلول هدف C_p ناشی از گسیل الکترون‌های تک‌انرژی درون سلول چشمه‌ی C.

| ۵ | ۴ | ۳ | ۲ | ۱ | ۰ | فاصله‌ی بین سلولی (μm) |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| (GyBq ⁻¹ s ⁻¹) S-value | | | | | | انرژی (keV) |
| $3/77 \times 10^{-8}$ | $4/16 \times 10^{-8}$ | $5/55 \times 10^{-8}$ | $7/24 \times 10^{-8}$ | $8/88 \times 10^{-8}$ | $1/09 \times 10^{-7}$ | ۱ |
| $2/60 \times 10^{-7}$ | $2/83 \times 10^{-7}$ | $3/44 \times 10^{-7}$ | $4/28 \times 10^{-7}$ | $5/14 \times 10^{-7}$ | $6/59 \times 10^{-7}$ | ۲ |
| $6/91 \times 10^{-7}$ | $8/31 \times 10^{-7}$ | $9/85 \times 10^{-7}$ | $1/17 \times 10^{-6}$ | $1/45 \times 10^{-6}$ | $1/75 \times 10^{-6}$ | ۳ |
| $1/36 \times 10^{-6}$ | $1/62 \times 10^{-6}$ | $1/92 \times 10^{-6}$ | $2/34 \times 10^{-6}$ | $2/93 \times 10^{-6}$ | $3/83 \times 10^{-6}$ | ۴ |
| $2/37 \times 10^{-6}$ | $2/84 \times 10^{-6}$ | $3/29 \times 10^{-6}$ | $4/01 \times 10^{-6}$ | $5/01 \times 10^{-6}$ | $6/33 \times 10^{-6}$ | ۵ |
| $4/44 \times 10^{-6}$ | $5/12 \times 10^{-6}$ | $5/93 \times 10^{-6}$ | $7/16 \times 10^{-6}$ | $8/62 \times 10^{-6}$ | $1/11 \times 10^{-5}$ | ۶ |
| $6/36 \times 10^{-6}$ | $7/31 \times 10^{-6}$ | $8/70 \times 10^{-6}$ | $1/07 \times 10^{-5}$ | $1/31 \times 10^{-5}$ | $1/69 \times 10^{-5}$ | ۷ |
| $8/55 \times 10^{-6}$ | $1/00 \times 10^{-5}$ | $1/18 \times 10^{-5}$ | $1/43 \times 10^{-5}$ | $1/78 \times 10^{-5}$ | $2/27 \times 10^{-5}$ | ۸ |
| $1/21 \times 10^{-5}$ | $1/44 \times 10^{-5}$ | $1/14 \times 10^{-5}$ | $2/06 \times 10^{-5}$ | $2/51 \times 10^{-5}$ | $3/26 \times 10^{-5}$ | ۹ |
| $1/59 \times 10^{-5}$ | $1/84 \times 10^{-5}$ | $2/16 \times 10^{-5}$ | $2/56 \times 10^{-5}$ | $3/23 \times 10^{-5}$ | $4/15 \times 10^{-5}$ | ۱۰ |

جدول (۴): مقادیر S-value در سلول هدف C_p ناشی از گسیل الکترون‌های تک‌انرژی درون سلول چشمه‌ی C.

| ۵ | ۴ | ۳ | ۲ | ۱ | ۰ | فاصله‌ی بین سلولی (μm) |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| (GyBq ⁻¹ s ⁻¹) S-value | | | | | | انرژی (keV) |
| $1/63 \times 10^{-8}$ | $2/00 \times 10^{-8}$ | $2/57 \times 10^{-8}$ | $3/33 \times 10^{-8}$ | $4/23 \times 10^{-8}$ | $4/71 \times 10^{-8}$ | ۱ |
| $1/11 \times 10^{-7}$ | $1/34 \times 10^{-7}$ | $1/54 \times 10^{-7}$ | $1/91 \times 10^{-7}$ | $2/16 \times 10^{-7}$ | $2/25 \times 10^{-7}$ | ۲ |
| $3/52 \times 10^{-7}$ | $3/74 \times 10^{-7}$ | $4/53 \times 10^{-7}$ | $5/21 \times 10^{-7}$ | $5/56 \times 10^{-7}$ | $5/98 \times 10^{-7}$ | ۳ |
| $7/29 \times 10^{-7}$ | $8/12 \times 10^{-7}$ | $9/54 \times 10^{-7}$ | $1/07 \times 10^{-6}$ | $1/30 \times 10^{-6}$ | $1/37 \times 10^{-6}$ | ۴ |
| $1/26 \times 10^{-6}$ | $1/50 \times 10^{-6}$ | $1/78 \times 10^{-6}$ | $2/10 \times 10^{-6}$ | $2/31 \times 10^{-6}$ | $2/48 \times 10^{-6}$ | ۵ |
| $2/18 \times 10^{-6}$ | $2/54 \times 10^{-6}$ | $2/98 \times 10^{-6}$ | $3/44 \times 10^{-6}$ | $3/83 \times 10^{-6}$ | $4/16 \times 10^{-6}$ | ۶ |
| $3/38 \times 10^{-6}$ | $3/85 \times 10^{-6}$ | $4/53 \times 10^{-6}$ | $5/18 \times 10^{-6}$ | $5/95 \times 10^{-6}$ | $6/13 \times 10^{-6}$ | ۷ |
| $4/71 \times 10^{-6}$ | $5/37 \times 10^{-6}$ | $6/17 \times 10^{-6}$ | $7/34 \times 10^{-6}$ | $8/13 \times 10^{-6}$ | $8/40 \times 10^{-6}$ | ۸ |
| $6/50 \times 10^{-6}$ | $7/56 \times 10^{-6}$ | $8/80 \times 10^{-6}$ | $1/02 \times 10^{-5}$ | $1/15 \times 10^{-5}$ | $1/24 \times 10^{-5}$ | ۹ |
| $8/46 \times 10^{-6}$ | $9/65 \times 10^{-6}$ | $1/17 \times 10^{-5}$ | $1/34 \times 10^{-5}$ | $1/50 \times 10^{-5}$ | $1/60 \times 10^{-5}$ | ۱۰ |



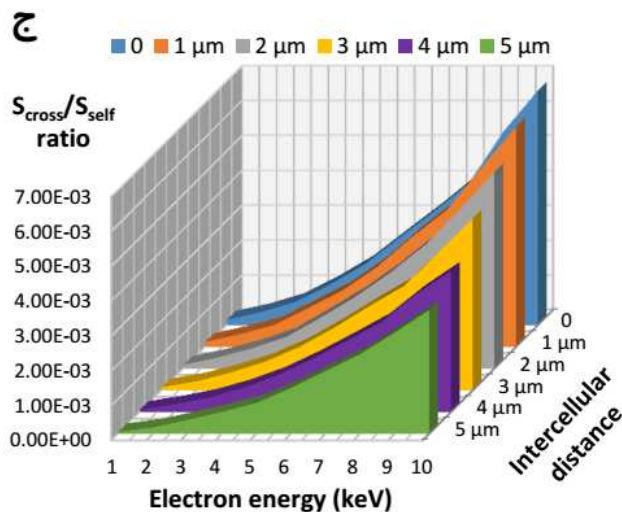
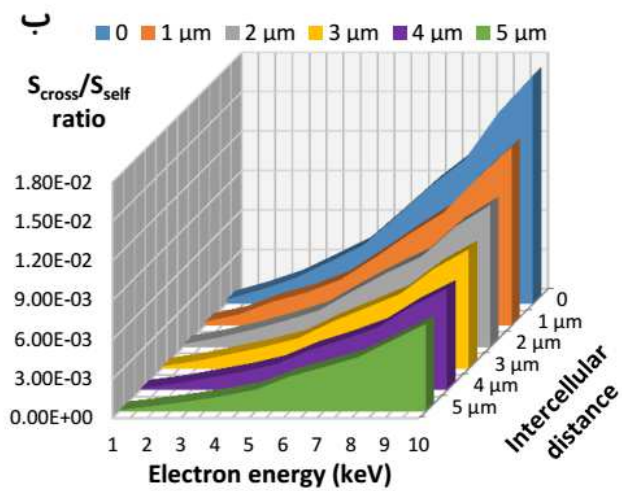
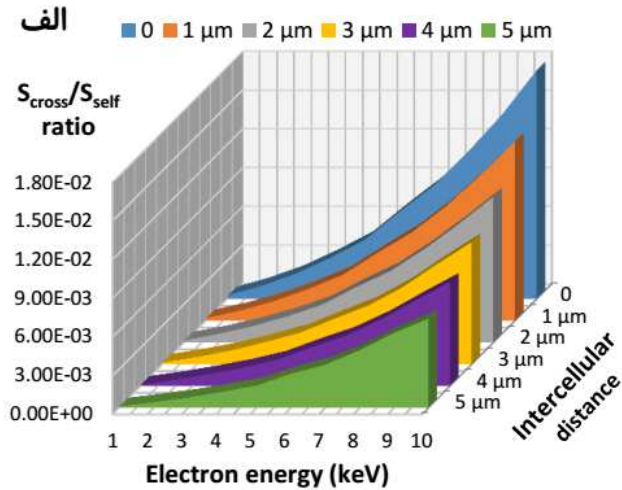
شکل (۲): نمودارهای میزان کل انرژی نهشت‌یافته‌ی در سلول هدف نسبت به انرژی جنبشی اولیه‌ی الکترون به ازای فواصل سلولی مختلف. در شکل (الف) سلول چشمه و C سلول هدف، در شکل (ب) سلول چشمه و C_۲ سلول هدف، در شکل (ج) سلول چشمه و C_۳ سلول هدف و در شکل (د) سلول چشمه و C_۴ سلول هدف می‌باشد.

این امر از نقطه‌نظر پدیده‌ی کراس فایر^۱ مزیت بزرگی به شمار می‌رود. پدیده کراس فایر، یکی از مفاهیم مهم در دزیمتری سلولی و درمان هدفمند است که به در معرض تابش قرارگیری سلول‌های پیرامون سلول هدف اشاره دارد [۱۸، ۱۹]. با توجه به اینکه این اثر به برد (و در نتیجه انرژی) الکترون وابسته بوده و در انرژی فرودی بیشتر و ابعاد سلولی کوچک‌تر (تعداد سلول بیشتر) شدت بیشتری خواهد داشت [۱۷]، نقش الکترون‌های کم-انرژی در مستثنی کردن سلول‌های سالم از تابش کشنده (در مورد درمان تک‌سلول سرطانی)، و یا تخریب سلول‌های سرطانی مجاور -علاوه بر سلول سرطانی هدف- (در مورد درمان خوشه‌ی سلولی سرطانی)، بیش از پیش نمایان می‌شود.

فراتر از این، از ملاحظه‌ی جداول ۲ تا ۴، شکل ۲ (ب، ج و د) و شکل ۳ می‌توان دریافت که افزایش فاصله‌ی بین سلولی سبب کاهش مقادیر (و نسبت‌های) S-value و کل انرژی نهشت‌یافته در سلول‌های C_۲، C_۳ و C_۴ شده‌است؛ تا جایی که افزایش فاصله‌ی بین سلولی از صفر به ۵ میکرومتر (افزایش فواصل بین مراکز سلولی از ۱۰ میکرومتر به ۱۵ میکرومتر) منجر به کاهش ۵۰ درصدی و حتی بیشتر در مقادیر (و نسبت‌های) S-value و انرژی نهشت‌یافته نسبت به پیکربندی اولیه شده است.

این موضوع، با توجه به اینکه با افزایش فاصله‌ی مابین سلول چشمه و سلول‌های مجاورش که از بافت نرم پر شده است، تعداد کمتری از الکترون‌های خروجی از سلول C امکان نفوذ به درون سلول‌های C_۲، C_۳ و C_۴ را خواهند داشت، قابل انتظار است.

^۱ Cross-fire



شکل (۳): نمودارهای نسبت S-value در سلول‌های الف: C_2 ، ب: C_3 ،

ج: C_4 ، به S-value در سلول چشمه‌ی C، (S_{cross}/S_{self}) به ازای

انرژی‌های اولیه‌ی متفاوت الکترون نسبت به فاصله بین سلولی.

به‌عنوان نتیجه‌ای دیگر، به‌دلیل آنکه مراکز سلول‌های C_2 و C_3 ، نسبت به سلول چشمه‌ی C فاصله‌ی یکسانی داشته و نیز هر دو نسبت به سلول C_4 ، به سلول C نزدیک‌تر هستند، انتظار می‌رود مقادیر S-value و انرژی نهشت‌یافته در این دو سلول، نزدیک به هم و نسبت به سلول C_4 بیشتر باشد؛ که داده‌های گزارش شده در جداول ۲ تا ۴، شکل ۲ (ب، ج و د) و شکل ۳، حاکی از همین موضوع می‌باشد. همچنین به ازای انرژی جنبشی ثابت الکترون فرودی و با تغییر فواصل بین سلولی، میزان تغییر کمتری در انرژی نهشت‌یافته در سلول C_4 (حداکثر در حدود ۲۵ eV برای انرژی فرودی ۱۰ keV) نسبت به دو سلول C_2 و C_3 (حداکثر در حدود ۹۰ eV برای انرژی فرودی ۱۰ keV) ملاحظه می‌گردد، که در مورد مقادیر S-value مربوطه نیز صدق می‌کند. به عبارتی، تغییر فاصله‌ی بین سلولی، بر نهشت انرژی و S-value سلولی که در فاصله‌ی دورتری نسبت به سلول چشمه واقع شده، کمتر مؤثر است.

۴. نتیجه‌گیری

با توجه به نوپا بودن روش‌های پرتودرمانی با استفاده از الکترون‌های کم‌انرژی و مطالعات جامع در زمینه‌ی دزیمتری مدل‌های تک‌سلولی و چندسلولی از یک سو و چشم‌انداز امیدوارکننده‌ی این تکنیک‌ها در مهار و درمان موفقیت‌آمیز سرطان از سوی دیگر، لزوم انجام پژوهش‌های مرتبط با تعیین دقیق الگوی نهشت انرژی و سایر پارامترهای کلیدی مرتبط با اثرات تابش یونیزان در سطح سلولی به‌منظور دستیابی به اطلاعات مورد نیاز جهت طراحی بهینه و مؤثر درمان ضروری می‌نماید. در همین راستا و به‌طور خلاصه، در این مطالعه به کمک کد Geant4-DNA v10.03-p01، شبیه‌سازی یک مدل چندسلولی (با ماده‌ی سلولی از جنس آب مایع و ماده‌ی بین سلولی از جنس بافت نرم) و ارزیابی دزیمتری الکترون‌های کم‌انرژی در مقیاس سلولی در دستور کار قرار گرفت.

پس از اعتبارسنجی مقادیر S-value سلولی با مقادیر متناظر برآورد شده توسط MIRD و مقادیر متناظر محاسبه شده با استفاده از Geant4-DNA v10.0-p02 و دستیابی به یک توافق بسیار خوب با آن‌ها (با بیشینه‌ی اختلافی جزئی، کمتر از ۳/۵ درصد) که حاکی از توانایی و دقت بالای Geant4-DNA در شبیه‌سازی و محاسبات مربوط به میکرودوزیمتری و نیز درستی رویکرد اتخاذ شده در این پژوهش می‌باشد، به بررسی و تحلیل اثر افزایش انرژی جنبشی اولیه‌ی الکترون گسیل شده در یک سلول (به‌عنوان چشمه) و نیز اثر افزایش فاصله‌ی بین سلولی، بر مقادیر نهشت انرژی و S-value در سلول چشمه و سلول‌های پیرامون آن پرداخته شد. ملاحظه شد که افزایش انرژی الکترون (افزایش فاصله‌ی بین سلولی)، افزایش (کاهش) مقادیر S-value و کل انرژی نهشت‌یافته در سلول‌های مجاور سلول چشمه را به دنبال خواهد داشت؛ که سهم انرژی نهشت‌یافته و S-value (و همچنین میزان تغییرات این دو کمیت با انرژی الکترون و فاصله‌ی سلولی) در سلول دورتر نسبت به سلول چشمه، کمتر از مقادیر مربوطه در سلول‌های نزدیک‌تر می‌باشد.

اگرچه برای ابعاد سلولی و محدوده‌ی انرژی الکترونی مطالعه شده، نهشت انرژی در سلول‌های مجاور سلول چشمه (به‌عنوان مدلی ساده از سلول‌های سالم پیرامون یک سلول سرطانی تابش‌دهی شده) فراتر از ۱۴۰ eV نرفته و در مقایسه با انرژی نهشت‌یافته در سلول چشمه ناچیز است، اما باید توجه داشت که این مقادیر به دست آمده (عموماً برای مورد الکترون‌های فرودی با انرژی ۳ keV و بالاتر، به خصوص در فواصل بین سلولی کمتر) به اندازه‌ای است که می‌تواند منجر به

اختلال در عملکرد سلول و حتی نابودی آن شود. زیرا در اکثر مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی شبیه‌سازی آسیب تابش به DNA، آستانه‌ی نهشت انرژی معادل با تقریباً ۳۸-۴ eV (دو برابر این مقدار) برای تحریک یک شکست تک رشته‌ای (دو رشته‌ای) در نظر گرفته شده است [۷،۲۰] که قابل مقایسه با مقادیر گزارش شده در این پژوهش می‌باشد. همچنین نتایج مربوط به کل انرژی نهشت‌یافته برای مورد الکترون‌های keV ۴ و بالاتر، عموماً در حدود آستانه‌ی برانگیزش آب مایع (eV ۷/۴) و بزرگ‌تر هستند، که این امر نیز می‌تواند از طریق فرآیند رادیولیز آب و تشکیل رادیکال‌های آزاد، سبب آسیب‌رسانی غیرمستقیم به DNA و ایجاد شکست‌های رشته‌ای گردد [۲۰]. از سوی دیگر، اگر سلول‌های مجاور سلول سرطانی هدف، به‌عنوان سلول‌های سرطانی و مدل چندسلولی شبیه‌سازی شده به‌عنوان یک خوشه‌ی سلولی سرطانی در نظر گرفته شود، یافته‌های مزبور، توانایی و کارایی الکترون‌های کم-انرژی را در درمان هدفمند سلول‌های سرطانی غیرمنفرد و خوشه‌ای نشان می‌دهند.

بنابراین، نتایج به‌دست آمده در این پژوهش، بر لزوم دقت در انتخاب بهینه‌ی رادیونوکلیدهای گسیلنده‌ی الکترون‌های کم-انرژی (توجه به طیف انرژی گسیلی آن‌ها) و در نظرگیری فواصل سلولی در موارد درمانی واقعی تأکید دارد. زیرا هدف غایی در تکنیک پرتودرمانی هدفمند، در کنار نابودی کامل سلول(های) سرطانی، جلوگیری از تحمیل تابش به سلول‌های سالم مجاور آن(ها) و در حقیقت، به صفر رساندن عوارض جانبی ناشی از درمان است.

۵. مراجع

- [1] D. Emfietzoglou, K. Kostarelos, P. Hadjidoukas, C. Bousis, A. Fotopoulos, A. Pathak, H. Nikjoo. Subcellular S-factors for low-energy electrons: a comparison of Monte Carlo simulations and continuous-slowing-down calculations. *Int. J. Radiat. Biol.* 84 (2008) 1034–1044.
- [2] T. André, F. Morini, M. Karamitros, R. Delorme, C. Le Loirec, L. Campos, C. Champion, J.-E. Groetz, M. Fromm, M.-C. Bordage, Y. Perrot, Ph. Barberet, M.A. Bernal, J.M.C. Brown, M.S. Deleuze, Z. Francism, V. Ivanchenko, B. Mascialino, C. Zacharatou, M. Bardiès, S. Incerti. Comparison of Geant4-DNA simulation of S-values with other Monte Carlo codes. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B* 319 (2014) 87–94.
- [3] N.T. Henthorn, W. Warmenhoven, M. Sotiropoulos, R.I. Mackay, K.J. Kirkby, M.J. Merchant. Nanodosimetric Simulation of Direct Ion-Induced DNA Damage Using Different Chromatin Geometry Models. *Radiat. Res.* 7 (2017) 690–703.
- [4] S. Meylan, S. Incerti, M. Karamitros, N. Tang, M. Bueno, I. Clairand, C. Villagrasa. Simulation of early DNA damage after the irradiation of a fibroblast cell nucleus using Geant4-DNA. *Sci. Rep.* 7 (2017) 11923.
- [5] W. Liu, Z. Tan, L. Zhang, C. Champion. Calculation on spectrum of direct DNA damage induced by low-energy electrons including dissociative electron attachment. *Radiat. Environ. Biophys.* 56 (2017) 99–110.
- [6] S. Incerti, M. Douglass, S. Penfold, S. Guatelli, E. Bezak. Review of Geant4-DNA applications for micro and nanoscale simulations. *Phys. Med.* 32 (2016) 1187–1200.
- [7] M.A. Bernal, M.C. Bordage, J.M.C. Brown, M. Davidkova, E. Delage, Z. El Bitar, S.A. Enger, Z. Francis, S. Guatelli, V.N. Ivanchenko, M. Karamitros, I. Kyriakou, L. Maigne, S. Meylan, K. Murakami, S. Okada, H. Payno, Y. Perrot, I. Petrovic, Q.T. Pham, A. Ristic-Fira, T. Sasaki, V. Štěpan, H.N. Tran, C. Villagrasa, S. Incerti. Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Phys. Med.* 31 (2015) 861–874.
- [8] H. Fourie, R. Newman, J. Slabbert. Microdosimetry of the Auger electron emitting 123I radionuclide using Geant4-DNA simulations. *Phys. Med. Biol.* 60 (2015) 3333–3346.
- [9] M. Šefl, S. Incerti, G. Papamichael, D. Emfietzoglou. Calculation of cellular S-values using Geant4-DNA: the effect of cell geometry. *Appl. Radiat. Isot.* 104 (2015) 113–123.
- [10] Z. Cai, Y.L. Kwon, R.M. Reilly. Monte Carlo N Particle (MCNP) Modeling of the Cellular Dosimetry of 64Cu: Comparison with MIRDcell S Values and Implications for Studies of Its Cytotoxic Effects. *J. Nucl. Med.* 58 (2017) 339–345.
- [11] B. Cornelissen, K.A. Vallis. Targeting the Nucleus: An Overview of Auger-Electron Radionuclide Therapy. *Curr. Drug. Discov. Technol.* 7 (2010) 263–279.
- [12] R. Salim, P. Taherparvar. Monte Carlo single-cell dosimetry using Geant4-DNA: the effects of cell nucleus displacement and rotation on cellular S values. *Radiat. Environ. Biophys.* 58 (2019) 353–371.
- [13] I. Kyriakou, D. Emfietzoglou, V. Ivanchenko, M.C. Bordage, S. Guatelli, P. Lazarakis, H.N. Tran, S. Incerti. Microdosimetry of electrons in liquid water using the low-energy models of Geant4. *J. Appl. Phys.* 122 (2017) 024303.
- [14] S. Chauvie, Z. Francis, S. Guatelli, S. Incerti, B. Mascialino, P. Moretto, P. Nieminen, M.G. Pia. Geant4 physics processes for microdosimetry simulation: design foundation and implementation of the first set of models. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 54 (2007) 2619–2628.
- [15] C. Champion, P. Zanotti-Fregonara, E. Hindié. CELLDOS: A Monte Carlo Code to Assess Electron Dose Distribution—S Values for 131I in Spheres of Various Sizes. *J. Nucl. Med.* 49 (2008) 151–157.
- [16] S.M. Goddu, R.W. Howell, L. Bouchet, W. Bolch, D.V. Rao. MIRD Cellular S-Values. Society of Nuclear Medicine, Reston, VA (1997).
- [17] M. Faraggi, I. Gardin, J.L. Stievenart, B.D. Bok, D. Le Guludec. Comparison of cellular and conventional dosimetry in assessing self-dose and cross-dose delivered to the cell nucleus by electron emissions of 99mTc, 123I, 111In, 67Ga and 201Tl. *Eur. J. Nucl. Med.* 25 (1998) 205–214.
- [18] C. Bousis, D. Emfietzoglou, P. Hadjidoukas, H. Nikjoo. A Monte Carlo study of cellular S-factors for 1 keV to 1 MeV electrons. *Phys. Med. Biol.* 54 (2009) 5023–5038.
- [19] B. Vaziri, H. Wu, A.P. Dhawan, P. Du, R.W. Howell. MIRD Pamphlet No. 25: MIRDcell V2.0 Software Tool for Dosimetric Analysis of Biologic Response of Multicellular Populations. *J. Nucl. Med.* 55 (2014) 1557–1564.
- [20] N. Lampe, M. Karamitros, V. Breton, J.M.C. Brown, I. Kyriakou, D. Sakata, D. Sarramia, S. Incerti. Mechanistic DNA damage simulations in Geant4-DNA part 1: A parameter study in a simplified geometry. *Phys. Med.* 48 (2018) 135–145.