

مقایسه پیش‌بینی مدل‌های مختلف RBE در تکنیک پرتوتراپی با استفاده از کد GATE

حسین تقی‌پور^۱ و پیوند طاهرپور^{۲*}

^۱کارشناسی ارشد، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، گیلان، ایران.

^۲استادیار، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، گیلان، ایران.

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

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

چکیده

امروزه پرتوتراپی به عنوان یکی از موثرترین روش‌ها در درمان انواع متفاوتی از سرطان‌ها در مراکز بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در درمان به کمک این تکنیک هادرون‌تراپی، فرمالیزم مناسبی برای به دست آوردن اثرات بیولوژیکی نسبی (RBE) برای طرح درمان مورد نیاز است، و به همین منظور، و برای بررسی اثرات بیولوژیکی پرتو در بافت، به جای استفاده از دُز فیزیکی از مفهوم دُز بیولوژیکی استفاده می‌شود. به صورت معمول، در درمان‌های بالینی مطابق دستورالعمل ICRU، از مقدار ثابت RBE، ۱/۱ برای باریکه پرتوتونی استفاده می‌شود. اخیراً و به منظور مدل سازی درست‌تر اثرات بیولوژیکی پرتو در بافت، مدل‌های جدید و متفاوتی بر اساس نتایج آزمایشگاهی برای محاسبه RBE ارائه شده است که وابستگی آن را به پارامترهایی نظیر دُز، LET، انرژی پرتو و حساسیت بافت نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر، به کمک کد مونت کارلو GATE و شبیه سازی دقیق برخورد باریکه پرتوتونی تک-انرژی به یک فانتوم آبی، از مدل‌های McNamara، Carabe، Wedenberg، Wilkens و برای محاسبه RBE استفاده شده تا میزان دُز بیولوژیکی در مدل‌های مختلف تعیین گشته و با RBE ثابت مقایسه گردد. در ادامه و به منظور نزدیکی هرچه بیشتر شبیه سازی‌ها به نتایج بالینی، از مدولاسیون پرتو فرودی به منظور ایجاد یک ناحیه قله براگ گسترده شده (SOBP)، استفاده شده و مدل‌های متفاوت RBE به منظور محاسبه دُز بیولوژیکی برای آن در نظر گرفته شده و نتایج مقایسه شده است. نتایج نشان می‌دهد که چهار مدل مختلف RBE، دُز مساوی یا کمتری را در ناحیه ورودی پرتو پرتوتون فرودی، در مقایسه با نتایج مربوط به RBE ثابت، پیش‌بینی می‌کنند، در حالی که این شرایط برای ناحیه هدف به صورت معکوس خواهد بود.

کلیدواژه‌گان: پرتوتراپی، دُز بیولوژیکی، RBE، LET، GATE

۱. مقدمه

که پس از جراحی موفق‌ترین روش درمان محسوب می‌شود. امروزه استفاده از روش‌های رادیوتراپی به منظور درمان مهم‌ترین هدف در تکنیک‌های رادیوتراپی کیفیت و کمیت انواع سرطان‌ها در سراسر جهان گسترش یافته است، به‌طوری

تحویل دُز به بافت می‌باشد، که به صورت ایده‌آل حجم هدف ۱۰۰٪ دُز مورد نیاز جهت کشتن سلول‌های سرطانی در داخل تومور را دریافت کند، درحالی‌اوقات بافت هدف تقریباً هیچ دُزی را دریافت ننماید، که در عمل به دلایل فیزیکی و بیولوژیکی، چنین امری میسر نیست. پرتوهای فوتونی، الکترونی و حتی ذرات باردار سنگین‌تر، در تکنیک‌های رادیوتراپی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

دلیل اصلی استفاده از ذرات باردار سنگین در رادیوتراپی مشخصات دُز عمقی مطلوب آن‌ها می‌باشد. مشخصات دُز پروتون‌ها و یون‌های سنگین‌تر توسط یک قله باریک مجزا در انتهای مسیرشان مشخص می‌شوند. موقعیت این قله‌ها می‌تواند به طور دقیق در عمق بافت مورد نظر، توسط تغییر انرژی جنبشی یون‌های فرودی تنظیم گردد [۱].

در عمل و به منظور پوشش کامل تومور تحت درمان، تلاش بر آن است تا قله براگ پهنایی به وسعت ابعاد تومور داشته باشد. بدین منظور از مدولاسیون پرتو فرودی پروتونی به کمک روش‌های «پخش کننده پرتویی منفعل» و «پویش پرتو مدادی»، استفاده می‌شود که در این صورت قله ایجاد شده از این پرتوها، قله براگ گسترش یافته (SOBP)، را در عمق بافت و در ناحیه مورد نظر ایجاد می‌کنند. پرتوهای SOBP از پرتوهایی با انرژی کم جهت پوشش بخش‌های اولیه تومور و پرتوهایی با انرژی بالا جهت پوشش بخش‌های انتهایی تومور، تشکیل شده است.

به منظور بررسی اثرات بیولوژیکی پرتو در بافت از کمیت اثر بیولوژیکی نسبی (RBE)، استفاده می‌شود. RBE به صورت؛ نسبت دُز تابش مرجع (پرتو ایکس ۲۵۰ kVp و یا پرتو گاما کبالت-۶۰) که موجب به وجود آمدن اثر بیولوژیکی خاصی می‌شود، به دُز تابش مورد نظر که همان اثر بیولوژیکی را به وجود بیاورد، تعریف می‌شود.

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_{test}} \quad (1)$$

کمیت متداول دیگری که به منظور بررسی اثرات بیولوژیکی پرتو به بافت مورد استفاده قرار می‌گیرد دُز بیولوژیکی است که از رابطه‌ی (۲) به دست می‌آید:

$$D_{bio} = RBE \times D_{Phy} \quad (2)$$

که D_{Phy} ، دُز فیزیکی و D_{bio} ، دُز بیولوژیکی می‌باشد.

به صورت متداول در مراکز بالینی درمان، برای پرتوهای پرتونی، مطابق دستورالعمل ICRU، RBE به صورت ثابت (عدد ۱/۱) در نظر گرفته می‌شود [۲]. اما مطالعات اخیر نشان می‌دهد که RBE پروتون به عوامل زیادی وابسته است و در این راستا مدل‌های متفاوتی نیز پیشنهاد شده است [۳].

از طرفی دیگر، به منظور ارزیابی و توسعه سیستم‌های درمانی و تصویربرداری در پزشکی هسته‌ای با کمترین هزینه و دقت بالا، استفاده از روش‌های شبیه‌سازی بر پایه تکنیک مونت کارلو و کدهای اختصاصی مربوطه مانند MCNP، FLUKA، GEANT4 و GATE بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۴]. در مطالعه حاضر به منظور ارزیابی اثرات مربوط به میزان انرژی نهشت یافته، دز پرتو و LET بر اثر بیولوژیکی نسبی برای یک باریکه پروتونی در فانتوم آب، از کد اختصاصی GATE و مدل‌های ارائه شده در RBE، استفاده شده است. در شبیه‌سازی‌ها از خط سلولی V79 (مربوط به سلول موش چینی)، برای پارامتر مربوط به بافت $(\alpha/\beta)_x$ استفاده شده، و به کمک محاسبه RBE، دز بیولوژیکی در راستای محوری فانتوم برحسب مکان ارائه شده است. به منظور کامل شدن مسئله، نتایج به ۱۵ پرتو پروتونی فرودی مدوله شده در بازه ۱۳۱/۷۱۴ MeV تا ۱۵۸/۹۱۹ MeV و ایجاد ناحیه‌ی SOBP، تعمیم یافته است و نمودار تغییرات RBE و دُز بیولوژیکی در راستای محوری فانتوم در مدل‌های مختلف ارائه و با مدل RBE ثابت مقایسه شده است.

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲ بقای سلولی و نابودی سلول

برای اینکه یک تکثیر سلولی از بین رفته تلقی شود، باید خود سلول و یا قسمت حساس آن (DNA)، توانایی تکثیر نداشته باشد. در هنگام تابش دهی سلول‌ها، عوامل مختلفی نظیر دُز، LET و نوع بافت بر آسیب ایجاد شده از سوی تابش تأثیر خواهند گذاشت. پاسخ سلول به تابش، به کمک پارامتر کسر بقای سلولی (SF) توصیف می‌گردد.

آزمایش‌های مختلف تابش سلولی برای ارزیابی کمیت SF، مدل خطی-درجه دوم (مدل LQ) را (که به صورت تابعی از دُز نهشت یافته است) برای SF پیشنهاد می‌کند [۶،۵]:

$$SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (۳)$$

که α ، β شکل منحنی را در حالت خطی و یا درجه دوم تعیین می‌کند. بافت‌های متفاوت نسبت α/β ، متفاوت خواهند داشت که البته در مدل‌های مختلف محاسبه RBE، کمیت‌های α و β ، به پارامتر LET نیز وابسته خواهند بود.

۲.۲ مدل‌های RBE

مطالعات گسترده‌ای جهت محاسبه‌ی RBE پروتون در شرایط تابشی مختلف انجام شده است. آزمایشات انجام شده نشان می‌دهد که مقدار RBE با توجه به عمق نفوذ پروتون در ماده تغییر می‌کند و به پارامترهایی نظیر دُز، LET، ویژگی بافت و نوع تابش فرودی با توجه به حساسیت بافت به پرتو بستگی دارد [۷].

با در نظرگیری رابطه ۳، و در راستای به وجود آوردن یک اثر بیولوژیکی یکسان برای تابش مرجع و تابش پروتون در چارچوب مدل LQ، رابطه زیر را برای RBE خواهیم داشت [۳]:

$$RBE = \frac{\sqrt{\alpha_x^2 + 4\beta_x D_p (\alpha_p + \beta_p D_p)} - \alpha_x}{2\beta_x D_p} \quad (۴)$$

که در رابطه فوق، D_p دُز پروتون و α_x, β_x پارامتر بافت مربوط به تابش مرجع و α_p, β_p پارامتر مربوط به تابش پروتون است. و در این راستا مدل‌های متفاوتی برای RBE، توسعه یافته است.

۱.۲.۲ مدل RBE ثابت

اولین مدل که ساده‌ترین مدل نیز می‌باشد و در موارد بالینی پروتون‌تراپی کاربرد دارد ثابت در نظر گرفتن RBE می‌باشد. در این مدل با توجه به داده‌های تجربی مقدار ثابت ۱/۱ را در نظر می‌گیرند و از رابطه‌ی ۲ جهت محاسبه‌ی دُز بیولوژیکی استفاده می‌شود.

۲.۲.۲ مدل Wilkens (WIL)

در مدل Wilkens به منظور محاسبه‌ی RBE از رابطه‌ی ۴ استفاده می‌شود، که در این رابطه پارامتر α_p ، تابعی برحسب LET_D (دُز میانگین) می‌باشد. در این مدل فرض می‌شود که رابطه‌ای خطی میان α_p و LET_D وجود دارد [۸]:

$$\alpha_p(LET_D) = \alpha_0 + \lambda \times LET_D \quad (۵)$$

بهترین مقادیر α_0 و λ با توجه به نتایج تجربی برحسب خط سلولی V79، [۸] شامل: $\alpha_0 = 0.1 Gy^{-1}$ و $\lambda = 0.02 \mu m. keV^{-1}. Gy^{-1}$ است. پارامتر β_p نیز وابسته به مطالعه‌ای است که انجام می‌گیرد برخی افزایش β_p [۹]، در حالی که برخی کاهش β_p برحسب LET_D [۱۰] را گزارش کردند، در این مدل، مقدار β_p ثابت و برابر β_x است:

$$\beta_p(L) = \beta_x$$

در مدل Wilkens تابش مرجع، ^{60}Co و خط سلولی V79 در نظر گرفته می‌شود و بر این اساس مقدار α_x و β_x بصورت $\alpha_x = 0.112 Gy^{-1}$ و $\beta_x = 0.0298 Gy^{-2}$ می‌باشد [۸].

۳.۲ مدل Wedenberg (WED)

در این مدل، Wedenberg و همکارانش از رابطه‌ی ۴ جهت محاسبه‌ی RBE استفاده کردند. آن‌ها فرض کردند که پارامتر α_P به نوع سلول وابسته است و رابطه‌ی معکوس میان α_P و پارامتر مربوط به بافت $(\alpha/\beta)_x$ وجود دارد [۱۱]:

$$\frac{\alpha_P}{\alpha_x} = 1 + \frac{qL}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x} \quad (6)$$

در رابطه یاد شده، α_x پارامتر فوتون، L همان LET_D ، $\beta_x = \beta_p$ و مقدار ثابتی است [۱۱]. برتری این مدل نسبت به مدل قبلی در استفاده از خط سلولی‌های متفاوت است و محدودیتی برای استفاده از خط سلولی V79 وجود ندارد.

۳،۲،۲. مدل (CAR) Carabe

در مدل Carabe رابطه مربوط به RBE (رابطه ۴) به صورت زیر تصحیح شده است [۱۲]:

$$RBE = \frac{1}{2D} \left(\sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x^2 + 4D \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x RBE_{max} + 4RBE_{min}^2 D^2} - \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x \right) \quad (7)$$

که در این رابطه $RBE_{max} = \frac{\alpha_P}{\alpha_x}$ و $RBE_{min} = \sqrt{\frac{\beta_P}{\beta_x}}$ است. در این مدل، به منظور نمایش وابستگی RBE_{max} و RBE_{min} به LET_D ، از داده‌های تجربی مربوط به خط سلولی V79 استفاده شده است. مقدار $(\alpha/\beta)_x$ را بر پایه خط سلولی V79، ۲/۶۸۶، به دست آمده است [۱۲]. در همین راستا رابطه-ای که از آن برای به دست آوردن RBE_{max} و RBE_{min} استفاده کردند بدین شرح می‌باشد:

$$RBE_{max} = 0.834 + 0.154 \frac{2.686}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x} LET_D \quad (8)$$

$$RBE_{min} = 1.09 + 0.006 \frac{2.686}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x} LET_D \quad (9)$$

۴،۲،۲. مدل (MCN) McNamara

در این مدل، McNamara و همکارانش مدلی برای RBE بر پایه مدل LQ و مجموعه داده‌های جامع از مطالعات مروری پیشنهاد کردند. این مطالعات مروری از ۷۶ گزارش مختلف بر روی RBE پروتون و ۲۸۷ داده‌های تجربی به دست آمده است. از رابطه‌ی ۷ جهت محاسبه‌ی RBE استفاده می‌شود. طبق این مدل RBE_{min} و RBE_{max} بصورت زیر تعریف می‌شود:

$$RBE_{max} = P_0 + \frac{P_1}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x} LET_D \quad (10)$$

$$RBE_{min} = P_2 + P_3 \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x} LET_D \quad (11)$$

پارامترهای P_0, P_1, P_2, P_3 با استفاده از تکنیک بازگشت غیرخطی محاسبه شده است که بدین شرح می‌باشد [۱۳]:

$$P_0 = 0.99064 \quad \text{و} \quad P_1 = 0.35605$$

$$P_2 = 1.1012 \quad \text{و} \quad P_3 = -0.0038703$$

در این مقاله به کمک محاسبه میزان دز جذبی و پارامتر LET در امتداد پرتو پروتونی در یک فانتوم آبی به کمک شبیه سازی مونت کارلو، به محاسبه و ارزیابی مقادیر $(\alpha/\beta)_x$ ، LET_D و در نهایت RBE برای تابش پرتو گاما به یک خط سلولی مشخص با توجه به مدل‌های یاد شده پرداخته شده است. مقادیر $(\alpha/\beta)_x$ با توجه به خط سلولی V79، در مدل WIL برابر با ۳/۷۵۸، در مدل WED برابر با ۲/۶۷۹، و در مدل CAR و MCN برابر با ۲/۶۸۶ در نظر گرفته شده است [۸،۱۱،۱۲،۱۳].

۳. محاسبه دُز و LET

به منظور شبیه سازی در نرم افزار GATE از برخورد پرتوهای پروتون به یک فانتوم آبی مکعب مستطیل با ابعاد $200 \times 40 \times 40 \text{ mm}^3$ استفاده شده است که اندازه طول فانتوم در راستای تابش پرتو پروتون، ۲۰۰ میلی متر می‌باشد. در ابتدا از باریکه پروتونی با انرژی $E = 158/919 \text{ MeV}$ و در ادامه به

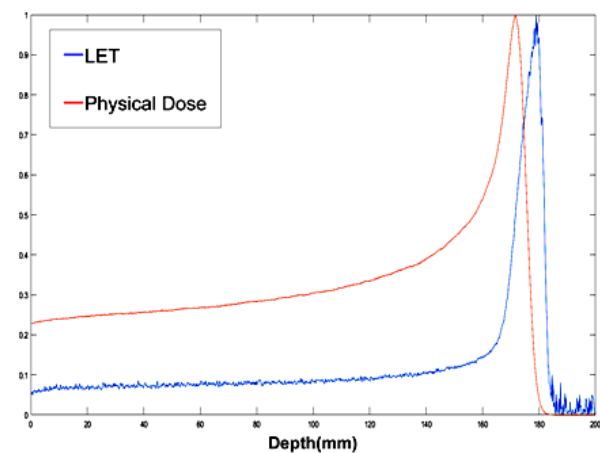
منظور تشکیل SOBP از ترکیب تعداد ۱۵ پرتو پروتونی با انرژی‌های مختلف در بازه‌ی $131/714 \text{ MeV}$ تا $158/919 \text{ MeV}$ و شدت‌های متفاوت استفاده شده است. در شبیه‌سازی‌ها از مدل فیزیکی QGSP_BIC_HP_EMY با تعداد پرتون‌های اولیه ۱۰ میلیون ذره می‌باشد و در هر $0/2$ میلی‌متر در راستای محوری فانتوم، داده‌های مربوط به دُز و LET_D استخراج می‌گردد. پرتو(های) پروتونی فرودی به فانتوم از نوع مدادی شکل، بدون واگرایی و دارای شعاع $4/5$ میلی‌متر در نظر گرفته شده است.

۴. نتایج

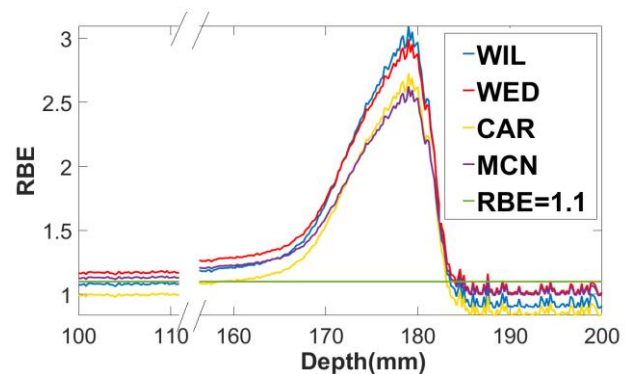
در شکل ۱ نمودار مربوط به LET و دُز فیزیکی باریکه پروتونی فرودی با انرژی $E=158/919 \text{ MeV}$ به نمایش درآمده است که وجود قله براگ در فاصله $17/16$ سانتیمتری در عمق فانتوم را نشان می‌دهد. در ادامه به کمک مدل‌های ارائه شده برای RBE (مدل‌های WIL ، WED ، CAR و MCN)، مقادیر RBE برای باریکه پروتونی با انرژی $E=158/919 \text{ MeV}$ محاسبه و با مدل ثابت (که در آن مقدار RBE برابر با $1/1$ می‌باشد) مقایسه شده است (شکل ۲). با توجه به شکل می‌توان دریافت که این چهار مدل در ناحیه‌ی ورودی، RBE برابر و یا کمتر از $1/1$ و در ناحیه‌ی قله براگ و نواحی محدود پس از قله (distal dose-falloff)، RBE بیشتر از $1/1$ را پیش‌بینی می‌کنند. مدل MCN در ناحیه‌ی ورودی پرتو مقدار RBE را برابر $1/1$ محاسبه می‌کند و در ناحیه‌ی قله بیش‌ترین مقدار RBE مربوط به مدل WIL می‌باشد.

شکل ۳، پروفایل دُز فیزیکی در مقایسه با پروفایل دُز بیولوژیکی (رابطه‌ی (۲)) در اثر تابش پرتو پروتون با انرژی $E=158/919 \text{ MeV}$ برای مدل RBE ثابت و مدل‌های RBE متغیر را نشان می‌دهد. هر چهار مدل در ناحیه‌ی قله براگ دُز

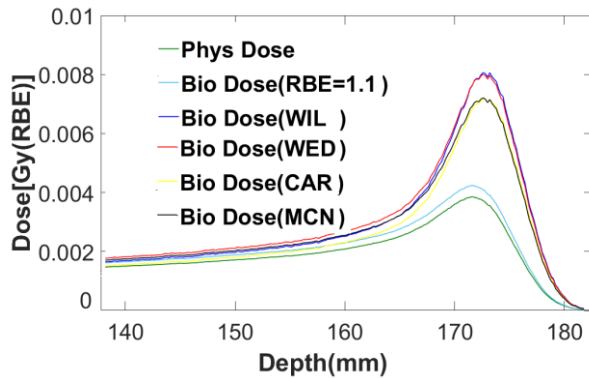
بیولوژیکی بیشتری را نسبت به دُز بیولوژیکی مدل RBE ثابت، پیش‌بینی می‌کنند و دُز بیولوژیکی به دست آمده در ناحیه‌ی قله در مدل WIL و WED بیشتر از مدل CAR و MCN می‌باشد. با توجه به بالاتر بودن دُز بیولوژیکی نسبت به دُز فیزیکی به علت RBE متفاوت، لزوم استفاده و اهمیت این پارامتر در موارد بالینی بیش از پیش نمایان می‌شود.



شکل (۱): نمودارهای مربوط به دُز فیزیکی و LET (پنج‌جا به یک) در تابش پرتو پروتون با انرژی $E=158/919 \text{ MeV}$



شکل (۲): نمودار تغییرات RBE بر حسب عمق نفوذ برای چهار مدل پیشنهادی و مدل RBE ثابت در تابش پروتونی $158/919 \text{ MeV}$

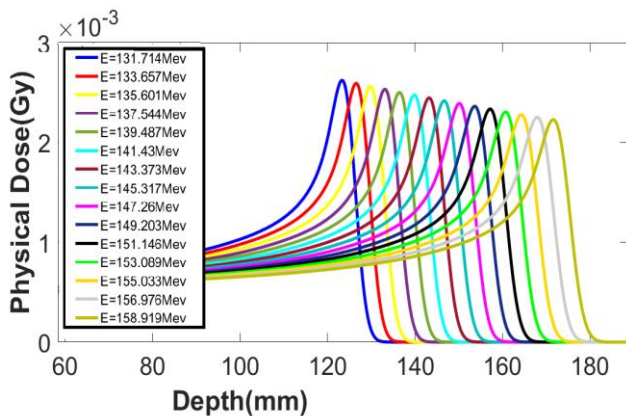


شکل (۳): نمودار دُز بیولوژیکی برحسب عمق فانتوم آب برای پنج

مدل RBE به همراه نمودار دُز فیزیکی در تابش پرتو پروتونی

۱۵۸/۹۱۹MeV

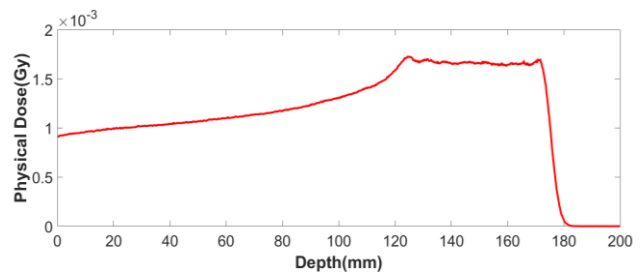
به منظور نزدیکی هر چه بیشتر به نتایج واقعی، از مدولاسیون دسته ای از پرتوهای پروتونی با انرژی‌های متفاوت به منظور تشکیل SOBP استفاده شد. شکل ۴، نمودار پروفایل دُز فیزیکی حاصل از ۱۵ پرتو پروتونی در بازه انرژی از ۱۳۱/۷۱۴MeV تا ۱۵۸/۹۱۹MeV برحسب عمق نفوذ در فانتوم آب را نشان می‌دهد. در این شکل پس از هر ۳ میلی‌متر در راستای محوری فانتوم می‌توان یک قله براگ دید که این ۱۵ پرتو، تشکیل ۱۵ قله براگ را می‌دهند.



شکل (۴): پروفایل دُز فیزیکی برحسب عمق حاصل از ۱۵ پرتو پروتون

به منظور تولید ناحیه SOBP نسبتاً هموار، به کمک شدت بیشینه هر قله براگ در مکان رخداد آن و به کمک روش ماتریسی، شدت هر پرتو انتخاب گشت. شکل ۵، ناحیه‌ی قله

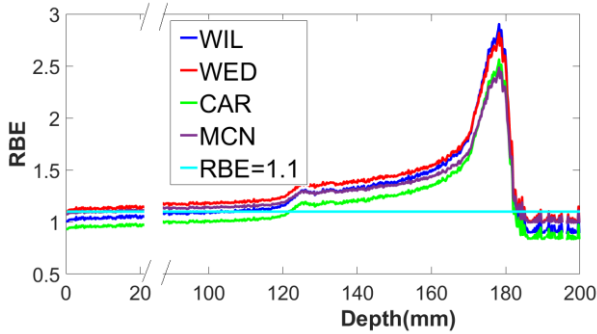
بِراگ گسترش یافته تحویلی از ۱۵ پرتو پروتونی مدوله شده را نشان می‌دهد. پرتوهای پرانرژی با شدت بیشتر و پرتوهای کم-انرژی با شدت کمتر به فانتوم برخورد می‌کنند. هدف از این کار به دست آوردن ناحیه‌ی قله براگ گسترش یافته یکنواختی می‌باشد که از لحاظ اندازه دقیقاً برابر با ناحیه‌ی بافت سرطانی باشد. در شکل ۶، تغییرات RBE برحسب عمق فانتوم آب مربوط به پرتوهای پروتونی مدوله شده نشان داده شده است.



شکل (۵): نمایش قله براگ گسترش یافته در نمودار دُز فیزیکی

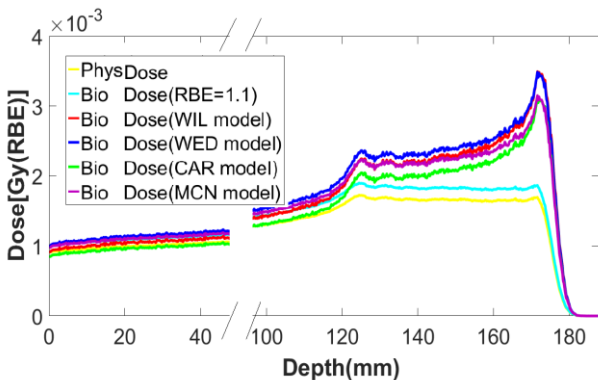
برحسب عمق فانتوم برای پرتوهای پروتونی مدوله شده

با توجه به شکل می‌توان دریافت که در ناحیه‌ی ورودی، مدل-های WIL و CAR مقدار RBE کمتر از ۱/۱، مدل WED مقداری بیشتر از ۱/۱ و مدل MCN مقداری تقریباً برابر با ۱/۱ را پیش‌بینی می‌کنند. در ناحیه‌ی SOBP و در تمامی مدل‌ها، مقدار RBE بیشتر از ۱/۱ تخمین زده می‌شود و در پس از ناحیه‌ی SOBP، مقادیری کمتر از ۱/۱ حاصل شده است. در نتیجه هر یک از این چهار مدل در ناحیه‌ی SOBP که در موارد بالینی محل قرارگیری توده سرطانی است، مقدار RBE بیشتر از مقدار ثابت را پیش‌بینی می‌کنند و در قبل و پس از ناحیه‌ی SOBP که در موارد بالینی، محل بافت سالم می‌باشد، مقدار RBE کمتری تخمین زده می‌شود که رویکردی ایده‌آل در هادرون درمانی است.



شکل (۶): نمودار تغییرات RBE بر حسب عمق نفوذ برای هر چهار مدل پیشنهادی با مدل RBE ثابت در تابش پروتونی مدوله شده

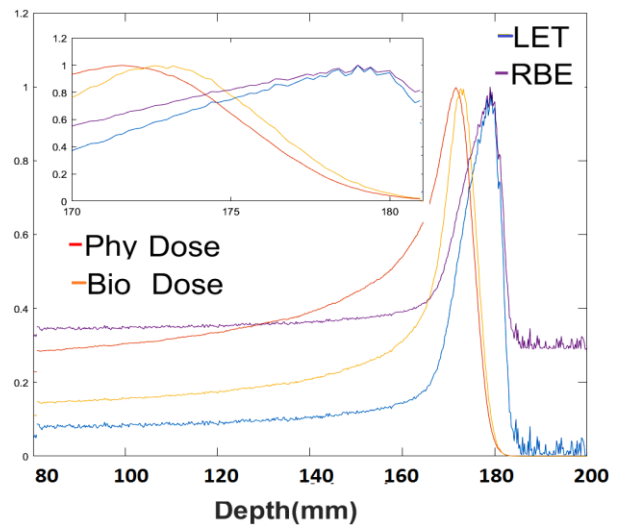
در شکل ۷ پروفایل دُز فیزیکی در مقایسه با دُز بیولوژیکی در اثر تابش پرتو پروتونی مدوله شده با شدت متفاوت، برای مدل RBE ثابت و چهار مدل پیشنهادی دیگر به نمایش درآمده است. با توجه به شکل می‌توان دریافت در ناحیه‌ی ورودی پرتو، مدل WIL و CAR دُز بیولوژیکی کمتری در مقایسه با مدل RBE ثابت، و مدل‌های WED و MCN دُز بیولوژیکی کمی بیش از مدل RBE ثابت را به دست آورده‌اند. در ناحیه‌ی SOBP، هر چهار مدل مقدار دُز بیولوژیکی بیشتری را پیش-بینی می‌کنند که در درمان بالینی امری مطلوب و دلخواه است.



شکل (۷): نمودار دُز فیزیکی و دُز بیولوژیکی بر حسب عمق نفوذ برای پنج مدل RBE در اثر تابش پرتو پروتونی مدوله شده

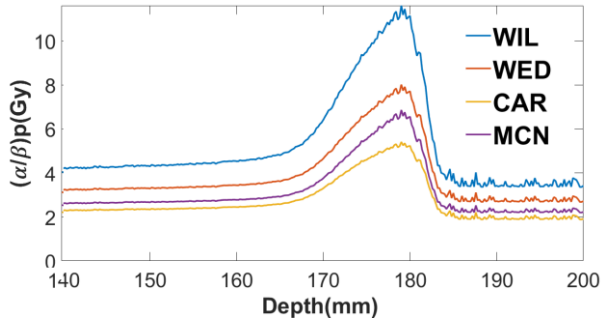
نمودار دُز فیزیکی، دُز بیولوژیکی، LET و RBE بر حسب عمق در فانتوم آب، در اثر تابش پرتو پروتونی با انرژی E=158/919 MeV برای مدل WIL در شکل ۸ نشان داده

شده است. هرکدام از نمودارها به واحد بهنجار شده‌اند. با توجه شکل ۸، می‌توان دریافت اولین قله مربوط به قله‌ی دُز فیزیکی (در 171/6 mm) و قله‌ی بعدی مربوط به دُز بیولوژیکی (در 172/6 mm) می‌باشد. قله‌های مربوط به LET و RBE کاملاً برهم منطبق هستند (در 179 mm)، در حالی که نمودار دُز فیزیکی در این نقطه به کمینه مقدارش رسیده است. در RBE بیشینه مقدار دُز فیزیکی برابر با ۰.۹٪ بیشینه‌اش است.



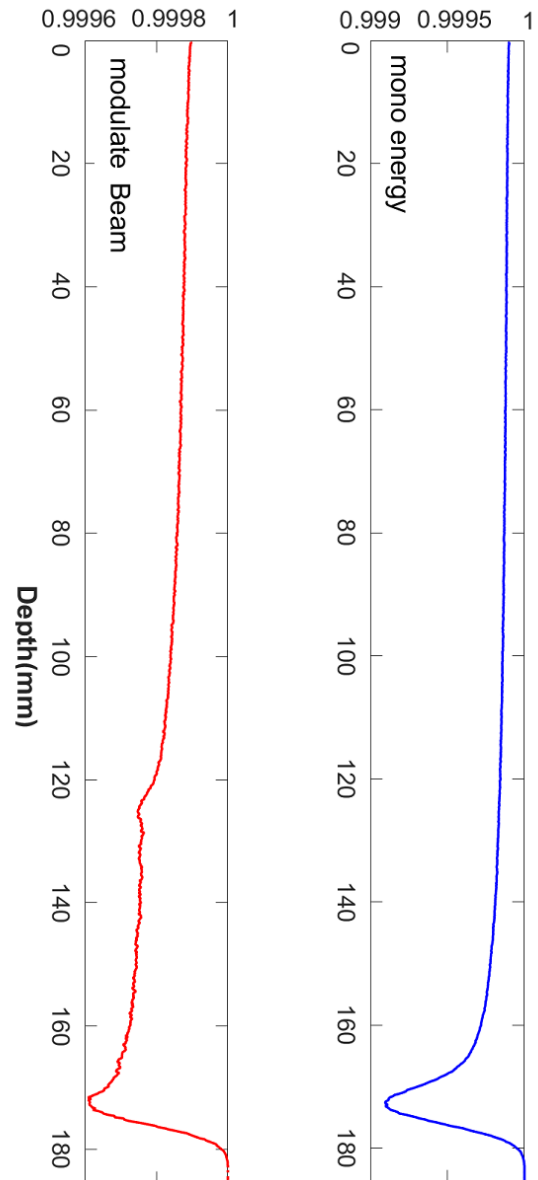
شکل (۸): نمودار دُز فیزیکی، دُز بیولوژیکی، LET و RBE بر حسب عمق فانتوم برای مدل WIL، در تابش پرتو پروتونی 158/919 MeV

شکل ۹، تغییرات $(\alpha/\beta)_p$ بر حسب عمق برای تابش پرتو پروتون با انرژی E=158/919 MeV را نشان می‌دهد. بافت-های متفاوت نسبت α/β متفاوتی خواهند داشت. هنگامی که کل دُز تابش به چندین دُز کوچکتر در طول چند روز تقسیم می‌شود، اثرات سمی کمتری بر روی سلول‌های سالم خواهد داشت (Dose fractionation)، این نسبت بسیار مفید واقع خواهد شد [۱۴]. مقدار α/β پایین نشان‌دهنده‌ی حساسیت بافت نسبت به تغییر در fractionation است و برای α/β زیاد، بافت از حساسیت کمتری برخوردار خواهد بود. همانطور که در شکل ۹ مشخص است قله نمودار α/β در محل قله RBE و LET (و نه در محل قله دُز فیزیکی) قرار می‌گیرد.



شکل (۹): نمودار تغییرات $(\alpha/\beta)_p$ برحسب عمق فانتوم (۲۰۰mm) -
 (۱۴۰) برای هر یک از مدل‌های RBE

در شکل ۱۰، نمودار سطح بقای سلولی برحسب عمق نفوذ پرتو به کمک رابطه‌ی (۳)، برای حالت تک پرتو پروتونی با انرژی $E=158/919\text{MeV}$ و پرتو پروتونی مدوله شده، نشان داده شده است. در ناحیه‌ی SOBP مقدار سطح بقای سلولی به کمترین مقدار خودش می‌رسد که نشان‌دهنده‌ی از بین رفتن موثر سلول‌های سرطانی در این ناحیه است. در صورتیکه آسیب کمتری به بافت‌های سالم (در نواحی پیش و پس از تومور) پیش‌بینی می‌شود. اثر موثر استفاده از پرتوهای مدوله در نمودار، نسبت به پرتوهای تک انرژی کاملاً مشخص است.



شکل (۱۰): نمودار سطح بقای سلولی برحسب عمق نفوذ پرتو برای
 باریکه پروتونی (راست) تک انرژی، (چپ) مدوله شده

۵. نتیجه‌گیری

در این مطالعه به بررسی مدل‌های موجود در پیش‌بینی RBE در برخورد باریکه پروتونی به یک فانتوم آبی پرداخته شده است. از پرتو پروتونی منفرد و سپس از پرتوهای پروتونی مدوله شده به منظور تولید ناحیه‌ی SOBP، استفاده شده است. مدل‌های مربوط به RBE توسط پارامترهایی نظیر توزیع دز و LET (که به کمک نرم‌افزار GATE محاسبه شده است)، بررسی گشته و نتایج با مدل RBE ثابت (۱/۱) که به صورت

معمول در مراکز بالینی درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد، مقایسه شده است. نتایج نشان می‌دهد که نتایج حاصل از RBE و درقبال آن دُز بیولوژیکی محاسبه شده در مدل‌های متفاوت، تا حد محسوسی متفاوت است. مدل‌های Wilkens، McNamara و Carabe، Wedenberg، که محل قرارگیری بافت سرطانی است، مقدار RBE بزرگتری نسبت به مدل RBE ثابت را پیش‌بینی می‌کنند. با توجه به نتایج تجربی موجود در ارائه مدل MCN (با داشتن ۲۸۷ داده تجربی [۱۳])، مقادیر RBE محاسبه شده و نیز کسر بقای سلولی تخمین زده شده برای از بین بردن بافت آسیب دیده، نسبت به RBE ثابت، در شرایط بهینه تری قرار می‌گیرد.

در واقع، در ناحیه‌ی SOBP مقدار سطح بقای سلولی به کمترین مقدار می‌رسد بیانگر اثر موثر پرتودهی در از بین رفتن سلول‌های سرطانی در این ناحیه است. نتایج نشان می‌دهد که مکان قله نمودار β/α در تمامی مدل‌ها در محل قله RBE و LET و پس از قله دُز فیزیکی قرار می‌گیرد. نتایج نشان می‌دهد که چهار مدل مختلف RBE، دُز بیولوژیکی مساوی یا کمتر را در ناحیه ورودی پرتو پروتون فرودی، در مقایسه با نتایج مربوط به RBE ثابت، پیش‌بینی می‌کنند، در حالی که پیش‌بینی دُز بیولوژیکی در ناحیه هدف و کمی پس از آن (distal dose-falloff) بیشتر خواهد بود.

۶. مراجع

- [1] D. Schardt, T. Elsasser. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Reviews of modern physics*, 82, (2010) 383–425.
- [2] H. Paganetti. Relating proton treatments to photon treatment via the relative biological effectiveness—should we revise current clinical practice. *Int J Radiat oncol Bio phys*, 91, (2015) 892–894.
- [3] G. Giovannini, T. Bohlen, G. Cabal, J. Bauer, T. Tessonier, K. Frey, J. Debus, A. M airani, K. Parodi. Variable RBE in proton therapy: comparison of different model predictions and their influence on clinical-like scenarios. *Radiation Oncology*, (2016).
- [4] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, D. Autret, et al., GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*, 49(19), (2004) 4543-4561.
- [5] D. E. Lea. *Action of radiations on living cells*: University Press. Combridge, (1946).
- [6] T. Sato, Y. Kase, R. Watanabe, K. Niita, L. Sihver. Biological Dose Estimation for Charged-Particle Therapy Using an Improved PHITS Code Coupled with a Microdosimetric Kinetic Model. *Radiation Research*, 171(1), (2009) 107-117.
- [7] A.F. Resch, G. Landry, F. Kamp, G. Cabal, C. Belka, J.J. Wilkens, K. Parodi, G. Dedes. Quantification of the uncertainties of a biological model and their impact on variable RBE proton treatment plan optimization. *Physica Medica*, 36, (2017) 91-102.
- [8] J.J. Wilkens, U. Oelfke. A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys Med Biol*, 49(13), (2004) 2811-2825.
- [9] M. Belli, F. Cera, R. Cherubini, M. Dalla Vecchia, A.M.I. Haque, F. Ianzini, P. Tiveron. RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: further results at the LNL facility. *International Journal of Radiation Biology*, 74(4), (1998) 501-509.
- [10] M. Folkard, K. M. Prise, B. Vojnovic, H. C. Newman, M. J. Roper, B. D. Michael. Inactivation of V79 cells by low-energy protons, deuterons and helium-3 ions. *International Journal of Radiation Biology*, 69(6), (1996) 729-738.
- [11] M. Wedenberg, B. K. Lind, B. Hardemark. A model for the relative biological effectiveness of proton: the tissue specific parameter alpha/beta of photons is a predictor for the sensitivity to LET change. *Acta Oncol*, 52(3), (2013) 580-588.
- [12] A. Carabe-Fernandez, R.G. Dale, B. Jones. The incorporation of the concept of minimum RBE (RBE min) into the linear-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments. *International Journal of Radiation Biology*, 83(1), (2007) 27-39.
- [13] A. L. McNamara, J. Schuemann, H. Paganetti. A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Phys Med Biol*, 60(21), (2015) 8399-8416.
- [14] M. C. Joiner, A. van der Kogel. *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Ed., (2009).

