



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۷ و ۶ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

مطالعه تاثیر زیست شناختی نسبی باریکه‌های پروتونی و بررسی نمایه‌های دز هم‌تاثیر با

استفاده از ابزار Geant4

مهدی ابراهیمی لوشاب^۱، سیدیژن حیا^{۲*}

۱- دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه فیزیک

۲- دانشگاه بجنورد، گروه فیزیک

چکیده:

مقدار RBE برای پروتون برای مقاصد درمانی در تمام گستره تحت درمان ثابت و اغلب ۱/۱ اعمال می‌شود. در این مطالعه با تکیه بر شبیه‌سازی هندسه دی ان ای با استفاده از ابزار Geant4 اثرات تخریبی پروتون‌ها مبتنی بر تخمین میزان فرایندهای شکست دوگانه بررسی گردید. همچنین میزان RBE بر حسب عمق نفوذ برای نمایه‌های دز عمقی پهن شده، محاسبه گردید. مشاهده می‌شود که RBE به خصوص در انتهای نمایه دز با مقدار کلینیکی ۱/۱ تفاوت دارد که این منجر به یک نمایه دز هم-تاثیر غیر یکنواخت به ازای یک نمایه دز جذبی یکنواخت می‌شود. برای ایجاد یک ناحیه دز هم‌تاثیر یکنواخت باید سیستم‌های پهن کننده عمقی دز با در نظر گرفتن مقادیر عمقی RBE طراحی گردند.

کلید واژه: پروتون درمانی، تاثیر زیست‌شناختی نسبی تابش، ابزار Geant4، دز جذبی، دز هم‌تاثیر، DSB

(۱) مقدمه:

تابش‌های یونیزان بسته به آهنگ اتلاف انرژی موضعی‌شان در واحد طول مسیر اثرات زیست‌شناختی متفاوتی حتی به ازای یک مقدار دز جذبی معین در ماده بجای می‌گذارند. بطور مثال ذرات آلفا انرژی خود را در فاصله کوتاهی در درون ماده برجای می‌گذارند، در حالیکه پرتوهای گاما و بتا به نسبت انرژی خود را در فواصل بزرگتری از دست می‌دهند و اثرات زیست‌شناختی کمتری را ایجاد می‌سازند. تاثیر زیست‌شناختی تابش عبارت است از نسبت دز جذبی یک تابش مرجع به دز یک تابش خاص که همان اثر زیست‌شناختی را ایجاد نمایند [۱]. معمولاً پرتوهای گامای ^{60}Co به عنوان مرجع انتخاب می‌شوند. RBE شامل تمامی مراحل زیست‌شناختی تا مرحله آخر می‌باشد و اندازه‌گیری آن منحصر به انجام کارهای تجربی زیست‌شناختی است [۱]. معمولاً RBE برای رسیدن به ۱۰٪ سطح بقا (Survival level) تعریف می‌شود. هرچند که می‌توان صراحتاً آن را برای پیامدهای زیست‌شناختی متفاوت تعریف و تعیین نمود. با وجود مطالعات زیادی که روی RBE انجام گرفته‌است، این مفهوم هنوز کمیتی پیچیده است.

در حالت کلی RBE به عوامل زیر بستگی دارد:

- دز
- تعداد مرتبه‌های دزدهی.
- نقطه پایان زیست‌شناختی برای بافت مورد نظر.
- نوع بافت (حساسیت متفاوت بافت‌های مختلف به پرتو).



بست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

کیفیت تابش.

برای مقاصد درمانی، مفاهیم رایجی نظیر "هم‌ارز گری" (GyE)، "هم‌ارز کباتنی گری" (CGE)، یا D(RBE)، دُز مبتنی بر تأثیر زیست‌شناختی نسبی، در تطابق با توصیه‌های سیستم بین‌المللی یکاها (SI) نیست [۲]. علاوه بر این، دُز معادل و دُز موثر تعاریف ویژه‌ای برای مقاصد حفاظت در برابر پرتوها در گستره دُز پایین دارند که استفاده از آن‌ها در پرتودرمانی، ابهام‌های شُبّه‌انگیزی پیش می‌آورد. طبق توصیه ICRU/IAEA برای مقاصد درمانی باید دُز جذبی به همراه دُز هم‌تأثیر D_{IsoE} (Isoeffective dose) هر دو هم‌زمان و با واحد یکسان Gy گزارش شوند [۱]، و طبق توصیه SI برای جلوگیری از اشتباه و عواقب وخیم آن در بیماران، حتماً باید در گزارش‌ها نام هر دو کمیت بدون هیچ توضیح اضافی برای واحد آن‌ها ذکر شود [۲ و ۳] زیرا واحد هر دو Gy است.

در پروتون‌درمانی ضریب وزنی دُز هم‌تأثیر W_{IsoE} ، نسبت دُز معین تحت شرایط مرجع به دُز در شرایط درمانی واقعی است، که همان اثرات را در یک سیستم بیولوژیکی ایجاد نماید. وقتی یک سیستم بیولوژیکی مشاهده می‌شود، رابطه بین دُز جذبی و اثر رادیوبیولوژیکی منحصر به فرد نیست، و به عوامل مختلفی نظیر دُزدهی در هر مرتبه، آهنگ دُز، تعداد دفعات دُزدهی، کیفیت تابش (نوع و انرژی تابش) و شرایط پرتودهی (دما یا میزان اکسیژن) وابسته است. بنابراین، وزن‌دادن به دُز جذب شده هنگام مقایسه و یا ترکیب درمان‌های صورت گرفته تحت شرایط تکنیکی متفاوت ضروری است و فاکتورهای وزنی باید معرفی گردند. ضریب وزنی هم‌تأثیر W_{IsoE} یک ضریب وزنی فراگیر (جامع) است که در برگیرنده‌ی تمامی عواملی است که می‌توانند پیامدهای بالینی را تحت تأثیر قرار دهند. یعنی، به سیستم زیستی، پیامد زیست‌شناختی، دُز جذبی در هر نوبت، تعداد دفعات، و کیفیت تابش بستگی دارد، و تنها وقتی معنی دارد که تمام این عوامل مشخص شده باشند.

همواره برای تعیین ضرایب وزنی برای محاسبه دُز هم‌تأثیر باید شرایط مرجع کاملاً معین و معرفی گردند. برای درمان با باریکه‌های خارجی متداول، شرایط مرجع شامل بازه‌های دُز ۲ Gy در هر نوبت، و ۵ نوبت در هفته، با فوتون‌های ^{60}Co است. لذا بدیهی است که هنگام استفاده از نماد D_{IsoE} و W_{IsoE} دُز تحت هر شرایط درمانی، به شرایط مرجع مذکور اشاره شود. اگر درمان در شرایط مرجع صورت بگیرد، در اینصورت مقادیر دُز جذبی و هم‌تأثیر متساوی‌اند، یعنی، ضریب وزنی هم‌تأثیر ۱ است. همچنین، هرگاه سایر شرایط تابش (تعداد نوبت‌ها، دُز در هر نوبت و...) ثابت فرض شوند و تنها تفاوت در کیفیت تابش باشد، آنگاه $W_{\text{IsoE}} = W_{\text{RBE}}$ می‌شود.

در محاسبات مونت کارلو پس از محاسبه دُز جذبی درمانی در حجم هدف فرض می‌کنیم سایر شرایط، همان شرایط مرجع اند، بنابراین داریم:

$$D_{\text{IsoE}} = W_{\text{RBE}} D_{\text{absorbed}} \quad (1)$$

هرچند تأثیر بیولوژیکی تابش یک کمیت ثابت نیست و به عوامل مختلفی بستگی دارد، اما معمولاً در موارد بالینی برای پروتون مقدار ۱/۱ و برای کربن مقدار ۳ بکار می‌رود [۱]. یعنی دُز جذبی ۲۰ Gy از یون‌های کربن یک اثر



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ و دانشگاه اصفهان

بیولوژیکی هم‌ارز با دُز جذبی 60 Gy از فوتون‌های تحت شرایط مرجع در یک زمان درمانی مشابه ایجاد می‌کند. بنابراین دُز درمانی برحسب دُز جذبی و دُز هم‌تأثیر در بافت هدف گزارش می‌شود و همچنین برای ذرات ثانویه نیز دُز معادل در سایر بافت‌ها و اندام‌های بدن با استفاده از ضرایب وزنی تابش W_R تعیین می‌گردد. در نهایت می‌توان دُز موثر در کل بدن را بر اثر پرتوهای ثانویه با بکار بردن ضرایب وزنی بافت تعیین نمود.

(۲) روش کار:

در این مطالعه با استفاده از ابزار Geant4 یک نمایه دز عمقی پهن شده هموار برای یک سیستم پروتون درمانی مبتنی بر پراکندگی غیر فعال، در فانتوم آب، محاسبه گردید. همچنین طیف انرژی پروتون‌های اولیه در عمق‌های مختلف برای این نمایه تعدیل شده محاسبه گردید. برپایه این طیف‌ها تأثیر زیست‌شناختی نسبی به صورت تابعی از عمق بدست آمد. با استفاده از مقادیر RBE نمایه دز هم‌تأثیر محاسبه و ترسیم گردید. همچنین با اعمال این مقادیر سیستم پهن کننده دز در عمق به گونه‌ای طراحی گردید که به یک نمایه دز پهن شده مشخصی بیانجامد که دز هم‌تأثیر متناظر با آن در تمام حجم هدف یکنواخت باشد.

(۱-۲) محاسبه RBE:

برای محاسبه‌ی اثر زیست‌شناختی نسبی به روش مونت کارلو، باید تعداد آسیب‌های ایجاد شده بر روی رشته‌ی DNA را شناسایی نمود و با استفاده از تعاریفی که در زیست‌شناسی مطرح است، آن نوع آسیب‌هایی که بر روی دو رشته‌ی مخالف ایجاد شده‌اند و فاصله‌ی آن‌ها کمتر از حدود 35 نانومتر است و در اصطلاح «شکست دو گانه (DSB)» نام دارند را پیدا کنیم. برای این کار چون باید هندسه‌ای با دقت نانومتر بسازیم و ذرات را تا انرژی‌های بسیار پایین که برد آن‌ها در این محدوده باشد دنبال کنیم، از مدل فیزیکی Geant4-DNA استفاده کردیم. [۴]

این مدل، برهم‌کنش‌های الکترومغناطیسی، به ویژه یونش و برانگیزش ذرات باردار را تا انرژی چند الکترون ولت نیز شبیه‌سازی می‌کند.

شبیه‌سازی هندسه‌ی DNA نیز بر اساس مدل ارایه شده توسط برنال و همکارانش [۵] انجام شد ولی برای حذف همپوشانی‌های (overlap) موجود در این هندسه، آن را باز نویسی کرده و تغییراتی در برخی ابعاد ایجاد نمودیم. همچنین چشمه‌ی ذرات اولیه بکار رفته در این شبیه‌سازی نیز طیف‌های انرژی بدست آمده از قسمت قبل در عمق‌های مختلف (برای محاسبه‌ی RBE در عمق‌های مختلف) می‌باشد.

پس از محاسبه و ذخیره‌سازی آسیب‌های ایجاد شده بر روی رشته‌ی DNA، الگوریتمی برای شناسایی نوع آسیب‌ها طراحی نموده و کلاس آن را پیاده‌سازی کردیم.



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

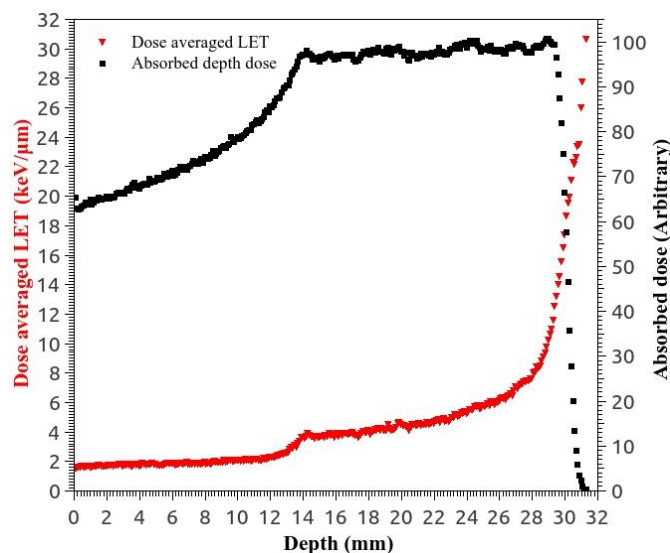
این کار را برای پرتوهای گامای تولید شده از کبالت ۶۰، که بعنوان مرجع برای محاسبه ی RBE بکار می رود نیز انجام دادیم و با استفاده از رابطه ی

$$RBE = \frac{DSB_{proton} (Gbp^{-1} Gy^{-1})}{DSB_{\gamma} (Gbp^{-1} Gy^{-1})} \quad (2)$$

RBE را در عمق های مختلف بدست آوردیم. با استفاده از مقادیر RBE، نمایه های عمقی دز هم تاثیر محاسبه گردید.

۳ نتایج:

در شکل (۱) یک نمایه دز جذبی هموار به همراه نمایه انتقال انرژی خطی (LET) متناظر ناشی از یک سامانه پروتون درممانی غیر فعال و برای یک گستره تعدیل حدود ۱۶ mm و برد عملی (Practical range) ۳۰ mm برحسب عمق ترسیم شده است که با فرض ثابت بودن RBE در تمام عمق نفوذ پروتون طراحی شده است. با دقت در شکل (۱)، مشاهده می شود که انتقال خطی انرژی بر خلاف دز فیزیکی در حجم هدف ثابت نیست و با عمق افزایش می یابد. همچنین همانطور که دیده می شود، آهنگ رشد این کمیت در انتهای



شکل (۱): نمایه دز جذبی به همراه انتقال انرژی خطی برای یک باریکه تعدیل شده نوعی.

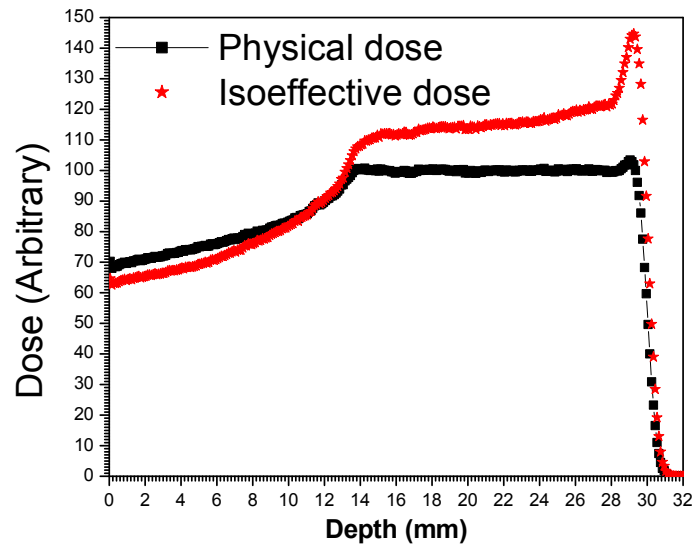
ناحیه دز هموار (SOBP) نیز افزایش می یابد. بر این اساس انتظار می رود که تاثیر زیست شناختی تابش که تابعی است از میزان LET در طول ناحیه دز هموار افزایش یابد. بر پایه طیف انرژی پروتون های متناظر با عمق های متفاوت در طول فانتوم آب که در اجزای جداگانه ای بدست آمده است، مقادیر RBE در عمق های مختلف فانتوم آب محاسبه گردید. این مقادیر در گستره ۰/۹۲ تا ۱/۹۴ در طول فانتوم آب متغیر است که کمترین مقدار متناظر با



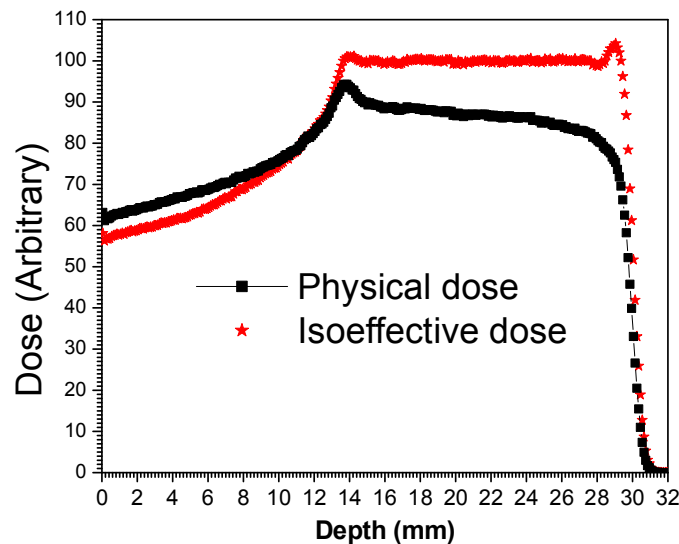
بیست و یکمین کنفرانس هسته‌ای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

ورودی فانتوم آب و بیشترین آن در انتهای نمایه دز عمقی و پیش از توقف پروتون‌ها حاصل می‌شود. همچنین در ابتدا و انتهای ناحیه دز هموار این کمیت از $1/06$ تا $1/43$ تغییر می‌کند.



شکل (۲): نمایه دز جذبی یکنواخت که به یک نمایه دز هم‌تأثیر غیر یکنواخت منجر می‌شود.



شکل (۳): نمایه‌های دز عمقی جذبی و هم‌تأثیر برای حالتی که نمایه دز جذبی به گونه‌ای طراحی شده است، که به یک نمایه دز هم‌تأثیر یکنواخت در حجم هدف بیانجامد.

شکل (۲) نمایه دز هم‌تأثیر معادل با نمایه دز جذبی شکل (۱)، را نشان می‌دهد که بر مبنای مقادیر RBE محاسبه شده در شبیه‌سازی بدست آمده است. همانگونه که مشاهده می‌شود، نمایه دز جذبی یکنواخت به یک نمایه دز هم-تأثیر غیر یکنواخت با شیب مثبت می‌انجامد. بنابراین مجدداً، و بر پایه الگوریتم‌ها و روش‌هایی که در کارهای پیشین مولفین [۶] توسعه یافته‌اند، نمایه دز جذبی (فیزیکی) مناسبی طراحی می‌شود که به یک دز هم‌تأثیر یکنواخت در



بیست و یکمین کنفرانس هفتاد و یکمین کنفرانس هسته‌ای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

حجم هدف منجر شود. یعنی وزن قله‌های تک-انرژی سازنده نمایه دز جذبی، همانطور که در شکل (۳) مشاهده می‌شود به گونه‌ای محاسبه می‌گردد که منجر به یک دز جذبی غیر هموار شود. شایان ذکر است که مقدار کمتر از ۱ برای RBE سبب می‌شود که دز هم‌تاثیر در نواحی ابتدایی فانتوم آب و پیش از حجم هدف، در تراز کمتر از دز جذبی واقع شود که یک پیامد مطلوب است.

۴) بحث و نتیجه‌گیری:

در حال حاضر در مراکز پروتون‌درمانی مقدار RBE ثابت و غالباً برابر با ۱/۱ در نظر گرفته می‌شود و سامانه‌های انتقال باریکه به گونه‌ای طراحی می‌شوند که در حجم هدف یک دز عمقی فیزیکی یکنواخت تولید گردد، در این مطالعه، برای یک سامانه پراکندگی غیر فعال و با استفاده از ابزار Geant4 و برپایه میزان شکست‌های دوگانه در ساختار دی‌ان‌ای، RBE بر حسب عمق تخمین زده شد. محاسبات نشان می‌دهند که تاثیر زیست‌شناختی تابش از ۰/۹۲ در ابتدای مسیر تا حدود ۲ در انتهای مسیر باریکه افزایش می‌یابد، که منجر به یک نمایه دز غیر یکنواخت با ناهم‌واری حدود ۴۰ درصدی می‌شود. برای اجتناب از این امر پیشنهاد می‌گردد که سامانه‌های انتقال باریکه به گونه‌ای طراحی شوند که به جای ایجاد یک نمایه دز عمقی یکنواخت، به یک دز فیزیکی مناسب منجر شوند که با اعمال تاثیر زیست‌شناختی تابش یک ناحیه دز هم‌تاثیر یکنواخت را تشکیل دهد. همچنین RBE کمتر از ۱ پیش از ناحیه دز هموار و خارج از حجم هدف یک مزیت محسوب می‌شود، زیرا همانطور که در شکل‌های (۲) و (۳) مشاهده می‌شود، سبب می‌شود تا دز هم‌تاثیر پیش از ناحیه هدف و در بافت‌های سالم، پایین‌تر از دز جذبی قرار گیرد، که این امر به همراه مقدار RBE بزرگتر از ۱ در ناحیه هدف سبب می‌شود تا نسبت دز هم‌تاثیر در تومور به بافت سالم سر راه باریکه بزرگتر از این نسبت برای دز جذبی گردد.

مراجع:

1. IAEA. International Atomic Energy Agency And the International Commission, Relative Biological Effectiveness In Ion Beam Therapy. Technical reports series no 461, IAEA, 2008.
2. BUREAU INTERNATIONAL DES POIDS ET MESURES, The International System of Units (SI), (BIPM, Ed.), Pavillon de Breteuil, Sèvres, France (1998).
3. International Commission on Radiological Protection (ICRP). 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. New York, NY: Pergamon Press, 1991.
4. The Geant4-DNA project, S. Incerti, et al, Int. J. Model. Simul. Sci. Comput. 1, 157-178, 2010.
5. M. A. Bernal and J. A. Liendo, An investigation on the capabilities of the PENELOPE MC code in nanodosimetry, Med. Phys. 36, 620-625, 2009.
6. Jia, S B, et. al. Evaluation of Energy Deposition and Secondary Particle Production in Proton Therapy of Brain Using a Slab Head Phantom. Rep Prac Oncol Radiother. 19(6), 376-384, 2014.