ارزیابی ضریب زیست‌شناختی نسبی یون‌های باردار تک انرژی حوالی قله‌ی برگ در پرتودرمانی، به روش مونت کارلو

مهدی ابراهیمی[۱]، محمدهادی هادی‌زاده[۱*]، علی اصغر مولوی[۲]، رضا ایزدی[۱]، سید بیژن جیا[۳]

۱-دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه فیزیک

۲-دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم، گروه فیزیک،

۳-دانشگاه بجنورد، گروه فیزیک

چکیده:

از آنجاییکه اثر زیست‌شناختی‌نسبی پرتوها در پرتودرمانی با یون‌های سنگین با کیفیت درمان ارتباط مستقیم دارد، تخمین این کمیت حایز اهمیت است. روش های مختلفی از جمله محاسبه و اندازه‌گیری کسر زنده‌ماندن سلول‌ها و یا تشخیص آسیب‌ها برای ارزیابی اثر زیست‌شناختی‌نسبی وجود دارد. در این پژوهش اثر زیست‌شناختی‌نسبی بر اساس تشخیص آسیب‌ها به روش مونت‌کارلو با استفاده از ابزار Geant4 انجام شده‌است.

کلیدواژه: اثر زیست‌شناختی نسبی، روش مونت کارلو، گسیختگی دوگانه،دُز موثر، پرتودرمانی با یون سنگین

مقدمه:

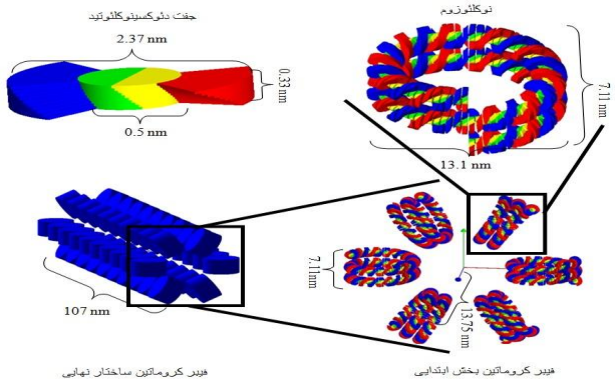
در چند سال اخیر پرتودرمانی با یون‌های سبک بسیار اهمیت پیداکرده‌است و مزیت‌های این روش نسبت به پرتودرمانی‌های متعارف که با پرتوهای ایکس یا گاما انجام می‌شود، آشکار شده‌است.در همین راستا محاسبه و تخمین انرژی منتقل‌شده به بافت‌ها برای درمان قبل ازدرمان به روش‌های مختلف مورد مطالعه قرارگرفته‌است. یکی از برتری‌های پرتودرمانی با ذرات باردار مانند پروتون وکربن نسبت به پرتوهای ایکس یا گاما اثر زیست‌شناختی این پرتوها ست که بر بافت‌های بدن دارند، و در مقایسه با پرتودرمانی‌های متعارف این اثر بسیار متفاوت است و باید مورد توجه قرارگیرد.در پرتودرمانی، کمیتی که اثر نسبی زیست شناختی را به دست می‌دهد و به کسر زنده‌ماندن سلول‌ها وابسته است، اثر زیست‌شناختی نسبی نام دارد. با اینکه اثر زیست‌شناختی نسبی مفهوم ساده‌ای دارد، جنبه‌های نظری آن پیچیده است. اثرزیست‌شناختی نسبی به صورت نسبت دُز جذب شده در بافت توسط پرتو های ایکس مرجع به مقدار دُز جذب شده در بافت توسط پرتوهای دیگر با همان اثر زیست شناختی تحت شرایط یکسان، تعریف می‌شود()-۲-۱. تغییر این کمیت که به کمیت‌هایی همچون مقداردُز، نوع ذرات ورودی، جنس مواد هدف، انرژی ذرات ورودی و یا انتقال خطی انرژی ذرات ورودی در ماده‌ی هدف بستگی دارد، سبب می‌شود که برای محاسبه و تخمین دُز فیزیکی و پهن‌کردن قله‌ی‌برگ ملاحظاتی داشته باشیم، زیرا در مسایل درمانی دُز مؤثر که از حاصلضرب دُز فیزیکی در اثر زیست‌شناختی نسبی حاصل می‌شود، اهمیت دارد. بنابراین در هنگام پهن‌کردن قله‌ی برگ بایستی اثر زیست‌شناختی نسبی لحاظ شود.

روش کار:

در این پژوهش ما از ابزار Geant4 بر پایه شبیه‌سازی مونت کارلو، برای محاسبه و تخمین مقدار اثر زیست‌شناختی نسبی پروتون و یون کربن در انرژی‌هایی حوالی قله‌ی برگ استفاده نموده ایم.(-۳)

۱-هندسه و مواد شبیه‌سازی:

هندسه‌ی بکاربرده‌شده در این پژوهش، شبیه‌سازیِ قسمتی از رشته *DNA* در سلول انسان با ٦ میلیارد جفت باز که در سطوح زیادی ساماندهی شده اند، می‌باشد. مدل هندسی که در اینجا ترسیم شده‌است شامل۹ هزار جفت باز است، که در پنج سطح ساماندهی شده‌اند:جفت‌های دئوکسی‌نوکلئوتید، نوکلئوزوم، فیبرکروماتین بخش ابتدایی، فیبرکروماتین ساختار نهایی و هسته.هندسه ارائه شده در این پژوهش، بازسازیِ مدل استفاده شده برای هر جفت دئوکسی‌نوکلئوتید در کار دکتر رئیسعلی و همکاران(۲۰۱۳) می‌باشد(-٦). بدین صورت که، هرجفت دئوکسی‌نوکلئوتید دارای ارتفاع ۰/۳۳ نانومتر با شعاع‌های داخلی و خارجی، به ترتیب،۰/۵ و ۱/۱۸۵ نانومتر، و با زاویه دیافراگم ۷۳ درجه می‌باشد. هرجفت دئوکسی‌نوکلئوتید به ۱۰ قسمت مساوی تقسیم شده است که هر قسمت دارای ارتفاع ۰/۰۳۳ نانومتر است و نسبت به قسمت قبل خود ۳/٦ درجه دوران یافته است. هندسه ای که در این شبیه سازی برای نوکلئوزوم در نظر گرفته شده است، بازنویسی هندسه نوکلوئوزوم ارائه شده توسط آقای برنال و همکاران (۲۰۰۹) است(-۵). نوکلئوزوم از اجتماع ۱٥٤ جفت دئوکسینوکلئوتید به شکل پیچک که دارای دو گردنه با شعاع داخلی ٦/٥٥ نانومتر، ارتفاع ۷/۱۱ نانومتر، و گام ۲/۳۷ نانومتر، تشکیل شده‌است. هرگروه قند فسفات ، نسبت به گروه قبلی خود ۳٦ درجه دوران دارد. فیبر کروماتین بخش ابتدایی از ٦ نوکلئوزوم تشکیل شده است که مراکز نوکلئوزوم‌ها بر محیط دایره فرضی با شعاع ۱۳/۷۵نانومتر قرار گرفته اند. فیبر کروماتین ساختار نهایی از ده فیبر کروماتین بخش ابتدایی تشکیل شده که مراکز آنها بر روی خطی فرضی به طول ۱۰۷ نانومتر قرار گرفته اند. در مجموع، یک فیبر کروماتین از ٦۰ نوکلئوزوم تشکیل شده است.شکل (۱) مراحل تشکیل فیبر کروماتین را نمایش می دهد.



شکل ۱) مراحل شکل‌گیری فیبر کروماتین

در این هندسه برای ضبط مکان برهم‌کنش‌های یونش و برانگیزش که در محاسبه‌ی اثر زیست‌شناختی نسبی

بکار می‌آیند، نوع برهم‌کنش، انرژی آزادشده در ماده، "شماره کپی" قند فسفات، باز، نوکلوزوم و کروماتین را در هر مرحله ذخیره کرده و پس از بررسی اینکه آیا این برهم‌کنش موجب ایجاد یک آسیب شده‌است یا نه و همچنین بررسی نوع آسیب، آنرا به کلاس محاسبه نوع آسیب ارسال می‌کنیم.با توجه به محدودیت سیستم-های محاسباتی موجود، کاربرد ابعاد هندسی بیش از۱۰ میکرومترمکعب مناسب نیست.

نوع مواد موجود در ساختار هندسی انتخابی با توجه به محدودیت سطح‌مقطع‌های موجود در کتابخانه‌های Geant4 همه آب مایع می‌باشند. البته می‌توان چگالی مواد تشکیل‌دهنده را تغییر داد، مثلاً برای بازهای آلی از آب با چگالی مختلف استفاده کرد.

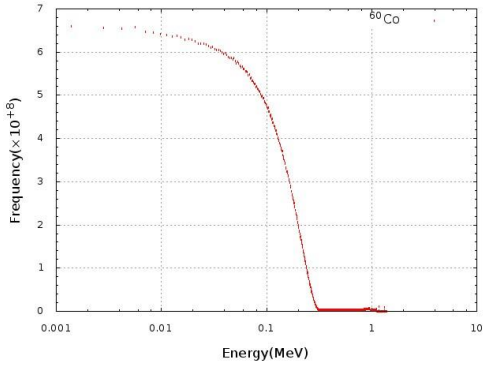
۲-مدل فیزیکی

باتوجه به آنچه در مورداثر زیست‌شناختی نسبیبیان شد، اثر زیست‌شناختی نسبیبه عوامل مختلفی از جمله مراحل فیزیکی ، فیزیکی-شیمیایی، و شمیایی برهم‌کنش پرتوهای یونیزان با ماده بستگی دارد. در این پژوهش فقط مرحله فیزیکی مورد بررسی قرارگرفته‌است. با توجه به اینکه در این نوع شبیه‌سازی برای محاسبه وتخمین اثر زیست‌شناختی نسبیپرتوها - چه اولیه چه ثانویه- باید تا ابعاد نانومتر (ابعاد *strand*ها) ردگیری شوند، ما از مدل فیزیکئی استفاده کردیم که تا این ابعاد اعتبار داشته باشد. بنابراین، مدل فیزیکیِ *Geant4-DNA* که برهم کنش‌های الکترومغناطیسی را برای ذرات باردار مختلف تا حدود چند الکترون‌ولت دنبال می‌کند را مورد استفاده قراردادیم.(-٤)

۳-چشمه‌ی ذرات اولیه

از آنجاییکه تخمین اثر زیست‌شناختی نسبیدر نزدیکی قله‌ی برگ برای ما از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، ویژگی‌های پرتوهایی که در این ناحیه به بافت می‌رسند را پیدا کرده و چشمه‌ی ذرات اولیه را با این ویژگیها تعریف نمودیم.پس از ورود پرتوهای انرژی‌بالا به هدف، وقتی به نزدیکی قله‌ی برگ می‌رسند، تقریباً، همسانگرد اند. همچنین انرژی این پرتوها برای پروتون‌ها بین ۱۰ تا ۱۰۰۰۰ کیلو الکترون‌ولت و برای پرتوهای یون کربن در بازه‌ی ۱ تا ۱۰۰۰ میلیون الکترون‌ولت تغییر می‌کند. البته در مورد کربن، مدل *Geant4-DNA* برای انرژی‌های زیر ۱۰ مگاالکترون‌ولت اعتبار ندارد و این باعث ایجاد یک محدودیت می‌شود.

در مورد پرتوهای گامای ناشی از واپاشی کبالت ٦٠، که آن را بعنوان مرجع برای محاسبه‌ی اثر زیست‌شناختی نسبیدر نظر گرفتیم، محدودیت دیگری وجود داشت و آن اینکه با توجه به بالا بودن مسیرآزاد میانگین این پرتوها در آب نسبت به ابعاد هندسی میکرومتری انتخابی، مجبور شدیم از یک شبه فضای فاز استفاده کرده و شبیه سازی را در دو مرحله انجام دهیم.ابتدا در یک هندسه‌ی همسانگرد در حدود ابعاد میلیمتری،چشمه‌ی کبالت ٦٠را در این هندسه قرار داده و فیزیک واپاشی را فعال کردیم و سپس طیف انرژی الکترون های تولید شده را بدست‌آوردیم. شکل۲ این طیف را نشان می‌دهد. سپس طیف الکترون بدست‌آمده از مرحله‌ی قبل رابعنوان چشمه‌ی اولیه‌ی ذرات بطورفضایی و جهتی همسانگرد درهندسه‌ی *DNA* قرار دادیم.



شکل ۲) طیفانرژیالکترون‌هایثانویهحاصلازتابشکبالت ۶۰

٤-روش محاسبه‌ی اثر زیست‌شناختی نسبی

با توجه به تعاریف زیست‌شناختی، یونش یا برانگیزش با انرژی بیش از $10.79(eV)$سبب ایجاد آسیب بر روی *DNA* می‌شود. بنابراین، هر نوع یونش و برانگیزشی که در محل *strand* یا *Base* ها صورت پذیرد، باعث ایجاد یک آسیب می‌شود. آسیبها از نظر بیولوژیکی متفاوت اند. در یک نوع دسته‌بندی آن‌ها را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد.

آسیب‌هایی که برروی بازها اتفاق می‌افتد.(*Base damage*)

آسیب‌هایی که برروی یک رشته و یا بر روی دو رشته‌ی متقابل و به فاصله‌ی بیش از ۱۰ باز اتفاق می‌افتد.(*SSB*)

آسیب‌هایی که برروی رشته‌های متقابل و به فاصله‌ی کمتر از ۱۰ باز اتفاق می‌افتد. (*DSB*)

در این کار ما آسیب‌های ایجاد شده روی*strands*را در هر رخداد پیدا کرده و توسط یک الگوریتم که آنرا بصورت یک کلاس به پروژه‌ی خود اضافه کردیم، تعداد*DSB*و*SSB*ها را پیدا کردیم.

از آنجاییکه محاسبه‌ی اثر زیست‌شناختی نسبی، بستگیبه *تعداد*ها دارد، تعداد ذرات اولیه را تا رسیدن به خطای ۱/۵٪ در محاسبه‌ی*DSB*افزایش دادیم. همزمان انرژی آزاد شده در کل حجم ماده را پیدا کرده و آن را ضبط کردیم. برای محاسبه‌ی*DSB*ناشی از پرتوهای مرجع (کبالت۶۰) نیز طیف الکترون بدست آمده را بعنوان چشمه قرار داده،*SSB* , *DSB*و انرژی آزاد شده در حجم هندسه‌ی شبیه‌سازی را بدست آوردیم.

سپس تعداد*DSB* های بدست آمده را بر انرژی آزادشده در واحد حجم بر حسب گری و تعداد جفت بازها تقسیم می‌کنیم تا تعداد *DSB* ها بر واحد دُز بر واحد جفت باز بدست آید. در نهایت، اثر زیست شناختی نسبی پروتون و یون کربن را در انرژی‌های مختلف نسبت به مرجع ^{60}Co بر اساس فرمول زیر بدست‌آوردیم:

کبالت ۶۰ به عنوان مرجع $RBE_{^{60}Co} = \frac{DSB(Gy^{-1}Gbp^{-1})(for\ Proton\ Or\ Carbon\ ion)}{DSB(Gy^{-1}Gbp^{-1})\ \ (for\ Co)}$

نتایج:

شبیه‌سازی‌ها را برای باریکه‌های تک انرژی پروتونی از انرژی $10(keV)$تا $10(MeV)$انجام دادیم. بخشی از نتایج بدست آمده برای مقادیر *DSB* و *SSB* در واحد دُز واحد جفت باز بر حسب انرژی و *LET* در هر رویداد را در جدول ۱ نمایش داده‌ایم. برای باریکه‌های تک انرژی یون کربن محدودیتی وجود دارد و آن این است که فهرست فیزیکی *G4EmDNAPhysics* که در این پژوهش برای شبیه‌سازی برهم‌کنش‌های الکترومغناطیسی بکار رفته است، یون کربن را تا انرژی کمینه $0.5\left(\frac{MeV}{u}\right)$ردگیری می‌کند.

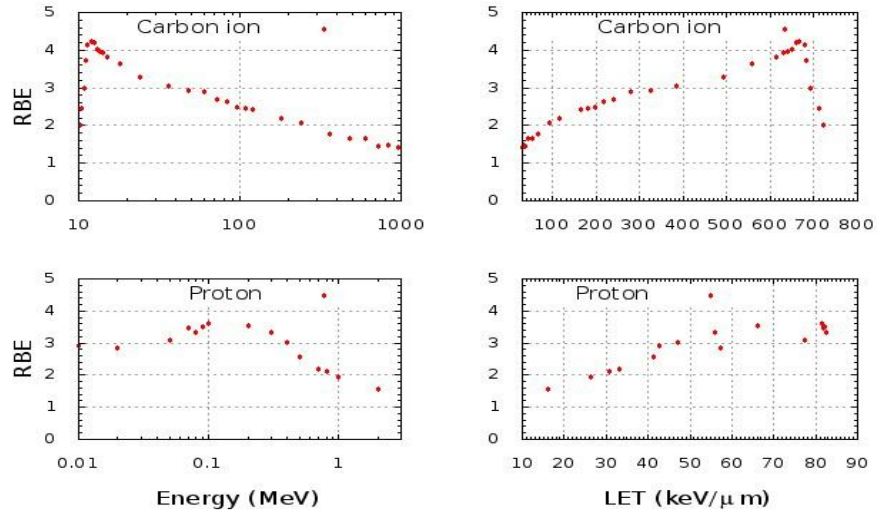
بنابراین ما انرژی یون کربن را از انرژی ۱ تا ۸۰ $\left(\frac{MeV}{u}\right)$ در نظر گرفتیم و به دلیل محدودیتی که در کد *Geant4* وجود دارد و یون‌های کربن با انرژی کمتر از $6(MeV)$نابود می‌شوند، عملاً شبیه‌سازی برای کمتر از این انرژی امکان‌پذیر نیست.

جدول ۱) گسیختگی‌ها یدوگانها یجادشدهناشیازپروتونویونکربن

نوع باریکه فرودی	انرژی $\left(\frac{MeV}{u}\right)$	انتقال خطی انرژی $\left(\frac{keV}{\mu m}\right)$	تعداد گسیختگی‌های دوگانه $\left(\frac{1}{GyGbp}\right)$
پروتون	۰/۰۱	۴۲/۷	۲۶۳۷
	۰/۲	۶۶/۳۳	۳۰۴۱
	۰/۵	۴۱/۲۵	۲۲۰۴
	۱	۲۶/۳۶	۱۴۸۲
یون کربن	۱	۶۶۵/۱	۳۵۵۳
	۳	۳۸۴/۲	۲۶۰۷
	۱۰	۱۶۵/۵	۲۰۷۶
	۸۰	۳۰/۸۵	۱۲۲۰

نکته مهم در محاسبه‌ی اثر زیست‌شناختی نسبیاین است که در این پژوهش ما اثر زیست‌شناختی نسبی را بر اثر گسیختگی دوگانه رشته‌ها در دُز یکسان محاسبه کردیم. یعنی هر ذره‌ی اولیه–پروتون یا کربن– را به همراه تمام ذرات ثانویه‌شان ردگیری کرده و *DSB* های ناشی از برهم‌کنش این ذرات در هر رخداد را ثبت کردیم. هر چند در محاسبات مربوط به اثر زیست‌شناختی نسبی، این کمیت را در دُز ۲گری محاسبه می کنند، اما برای رسیدن این مقدار نیاز به ملاحظات دیگری می‌باشد که در پژوهش‌های بعدی لحاظ خواهد شد. نتایج بدست آمده مقادیر اثر زیست‌شناختی نسبیدر این پژوهش برای پرتون وکربن در شکل ۲ آمده است. این مقادیر برحسب انرژی(در مقیاس لگاریتمی) و *LET* ذرات اولیه رسم شده است.

در بیشتر مراجع، مرجع محاسبه‌ی اثر زیست‌شناختی نسبی ^{60}Co است. در مورد کربن در انرژی‌های پایین‌تر (انتقال انرژی خطی بیشتر) یک قله برای اثر زیست‌شناختی نسبیداریم اما بلافاصله بعد از آن بعلت برد بسیار کم کربن در این انرژی‌ها اثر زیست‌شناختی نسبیبه سرعت کاهش پیدا کند. ولی متأسفانه کتابخانه‌های موجود در کد *Geant4* محدود است و این اجازه را نمی‌دهد که پرتوها را در این انرژی‌ها به دقت دنبال کنیم.



شکل ۲) اثرزیست‌شناختینسبیپروتونویونکربنبرحسبانرژیوLET

بحث و نتیجه‌گیری:

بطور کلی اثر زیست‌شناختی نسبی کربن از پروتون بیشتر است. اثر زیست‌شناختی نسبی پروتون در*LET* یکسان نسبت به یون کربن بیشتر است. برای بررسی دقیق‌تر باید هندسه را بطور کلی شبیه‌سازی کرد و چشمه‌های واقعی پروتون و کربنِ انرژی‌بالا به‌کار برد تا آثارِ انرژی‌هایِ متقاوتِ ذرات ورودی،در نزدیکی قله برگ،عملاً ظاهر شوند. بدیهی است به علت محدودیت‌های منابع محاسباتی در حال حاضر این کار با مدل *G4EmDNAPhysics* امکان‌پذیر نیست، ولی راههایی مانند ایجاد فضای فاز، روش‌های کاهش واریانس به ویژه مونت کارلوی معکوس وجود دارد (روش *Adjoint MC*هنوز برای مدلفیزیکی*DNA* توسعه پیدا نکرده است)که در پژوهش های بعدی مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

مراجع:

1- *INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50, Bethesda, MD (1993).*
2- *INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Suppl. to ICRU Report 50), ICRU Report 62, Bethesda, MD (1999).*
3- *S. Agostinelli, et all., Geant4-a simulation toolkit, Nucl. Instrum. Meth. A 506, 250–303, 2003.*
4- *The Geant4-DNA project, S. Incerti, et all, Int. J. Model. Simul. Sci. Comput. 1 (2010) 157–178*
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- *G. Raisali, L. Mirzakhanian, S. Masoudi, F. Semsarha, Calculation of DNA strand breaks due to direct and indirect effects of Auger electrons from incorporated 123I and 125I radionuclides using Geant4 computer code, Int. J. Radiat. Biol. 89 , 57–64, 2013.*