



محاسبات میکرودوزیمتری در نوترون تراپی با گادولینیوم و تخمین تاثیر بیولوژیکی

نسبی دوز گادولینیوم با کمک ابزار Geant4

مسعود گلشانی، علی اصغر مولوی*، بهنام آزادگان

دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

چکیده

یکی از چالش‌های نوترون تراپی با گادولینیوم تخمین RBE^1 دوز گادولینیوم ناشی از الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه می‌باشد. در این مقاله ما با کمک ابزار Geant4 با توانایی ترابرد دقیق الکترون با انرژی بسیار پایین و بر اساس تئوری میکرودوزیمتری ارائه شده در ICRU40 ضریب RBE این الکترون‌ها را در نزدیکی یک مولکول حاوی DNA تخمین زده‌ایم. همین‌طور دوز این الکترون‌ها در هسته یک سلول زیستی برای توزیع گادولینیوم در قسمت‌های مختلف سلول و سلول‌های مجاور محاسبه شده است. نتایج نشان می‌دهد اگر گادولینیوم درون هسته و در مجاورت مولکول حاوی DNA قرار بگیرد، دوز بالایی با متوسط ضریب تاثیر بیولوژیکی $9/45$ خواهد داشت.

کلمات کلیدی: نوترون تراپی، دوزیمتری سلولی، میکرودوزیمتری، ضریب تاثیر بیولوژیکی نسبی

Microdosimetry calculations of gadolinium neutron capture therapy and assessment of relative biological effectiveness of gadolinium dose using Geant 4

Masud Golshani, Ali Asghar Mowlavi*, Behnam Azadegan

Physics Department, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

One of challenges in gadolinium neutron capture therapy is assessment of relative biological effectiveness (RBE) of auger and internal conversion electrons dose originated from gadolinium neutron capture reaction. In this paper we have estimated the RBE factor of such electrons around the DNA molecule based on microdosimetry theory represented in ICRU 40 using Geant 4, with capability of transport of very low energy electrons. Also the cellular dosimetry calculation has been carried out considering different distribution of gadolinium in sub cellular level. If gadolinium penetrates in the vicinity of the cell nucleus and in the immediate proximity of DNA molecules, it deposits the high dose with RBE factor a value of 9.45.

Key words: GdNCT, microdosimetry, cellular dosimetry, RBE

تاثیر بیولوژیکی نسبی¹

مقدمه

گادولینیوم با داشتن سطح مقطع جذب نوترون بالا به عنوان جایگزین مناسب برای بور در نوترون‌تراپی پیشنهاد شده است (۱،۲). از طرفی مدت‌هاست که از گادولینیوم به عنوان داروی افزایش دهنده وضوح در تصویر برداری MRI استفاده می‌شود که نفوذ خوبی در سلول‌های تومور از خود نشان می‌دهد (۲). طیف تشعشعی گادولینیوم پس از واکنش جذب نوترون حرارتی، تلفیقی از ذرات با انتقال انرژی خطی^۲ متفاوت در بافت است (۳،۴). پرتوهای گاما، پرتو ایکس مشخصه، الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه از گادولینیوم برانگیخته با انرژی برانگیختگی ۷۹۴۰ کیلو الکترون ولت آزاد می‌شوند. الکترون‌های اوژه و تبدیل داخلی با انرژی کلی ۴/۲ و ۴۵ کیلو الکترون ولت و بردی در حدود ابعاد مولکول حاوی DNA تا چندین سلول، سهم قابل توجهی در دوز رسیده به بافت تومور دارند.

الکترون‌های کم انرژی اوژه دارای انتقال انرژی خطی بالایی ($300 \text{ keV}/\mu\text{m}$) حتی در مقایسه با لیتیوم آزاد شده در نوترون‌تراپی با بور ($200 \text{ keV}/\mu\text{m}$) هستند (۳). برد الکترون‌های اوژه از چند نانومتر تا چند صد نانومتر در محدوده مولکول حاوی DNA تغییر می‌کند. از این رو تاثیر بیولوژیکی نوترون‌تراپی با گادولینیوم شدیداً به توزیع گادولینیوم در سلول بستگی دارد. اگر داروی حاوی گادولینیوم بتواند در نزدیکی مولوکول حاوی DNA در داخل هسته سلول نفوذ کند، احتمال شکست دوگانه زنجیره‌های DNA و در نتیجه مرگ سلول بالاست (۵).

هیوم و همکاران (۶) با کمک مدل‌های تحلیلی، دوزیمتری الکترون‌های اوژه را در سلول هدف اندازه‌گرفته و ضریب تاثیر بیولوژیکی آنها را در صورتی که به مولکول‌های حاوی DNA متصل باشند برای تاثیرات یقینی ۱۰ و برای تاثیرات تصادفی، ۲۰ محاسبه کردند. نیکجو و همکاران (۷) ضریب تاثیر بیولوژیکی ساطع‌کننده‌های الکترون اوژه که چندین الکترون آزاد می‌کنند را در مواردی که به سلول نفوذ کرده تقریباً برابر ۵ و در مواردی که به مولکول‌های حاوی DNA می‌پیوندند، تقریباً برابر ۲۰ در نظر گرفتند. چرولو و همکاران (۸) با کمک ابزار Penelope و بر اساس تئوری میکرودوزیمتری ارائه شده در ICRU40، توزیع انرژی خطی تصادفی^۳ را در هدف مولکول حاوی DNA برای الکترون‌های آزاد شده در واکنش نوترون حرارتی و گادولینیوم محاسبه کردند. آنها ضریب تاثیر بیولوژیکی الکترون‌ها را در موردی که در مرکز مولکول حاوی DNA توزیع شده باشند، ۱۲/۳ بدست آوردند.

^۲Linear Energy Transfer

^۳Lineal Energy

توزیع دوز سلولی برای ترکیبات جاذب نوترون در نوترون‌تراپی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. این توزیع دوز به چگونگی توزیع ترکیب حاوی جاذب نوترون در قسمت‌های مختلف یک سلول از جمله قشای سلول، سیتوپلاسم و هسته سلول بستگی دارد. با توجه به حضور مولکول‌های حاوی DNA در هسته، هدف در دوزیمتری سلولی هسته سلول در نظر گرفته می‌شود. می‌توان از روی محاسبات دوزیمتری سلولی و با توجه به داده‌های بدست آمده در کارهای آزمایشگاهی، کسر نجات سلول‌های مورد نظر که تحت تابش هستند را محاسبه و تاثیر بیولوژیکی تابش مورد نظر را تخمین زد. (۹).

در این مقاله با کمک ابزار Geant با توانایی ترابرد دقیق الکترون‌های کم انرژی، توزیع دوز طیف الکترونی آزاد شده در واکنش نوترون حرارتی و گادولینیوم در هسته یک سلول محاسبه می‌شود. این توزیع دوز با فرض توزیع گادولینیوم به ترتیب در هسته سلول، سیتوپلاسم، قشای سلولی و سلول‌های مجاور بدست می‌آید. همچنین بر اساس مدل ارائه شده در ICRU 40 پارامترهای نانودوزیمتری این طیف الکترونی برای یک قسمت از مولکول حاوی DNA بدست آمده و ضریب تاثیر بیولوژیکی نسبی طیف الکترون محاسبه می‌شود.

مواد و روشها

برای دوزیمتری طیف الکترون‌ها در ابعاد سلولی با کمک ابزار Geant4، کره‌ای به شعاع ۱۵۰ میکرومتر برای شبیه‌سازی بافت نرم در نظر گرفته‌ایم. یک سلول زیستی با شعاع ۵ میکرومتر و شعاع هسته ۲ میکرومتر را در مرکز کره بافت نرم شبیه‌سازی می‌کنیم. چگالی متوسط بافت نرم ۱ گرم بر سانتی‌متر مکعب در نظر گرفته شده است. چشمه الکترونی شبیه‌سازی شده شامل طیف الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه حاصل از واکنش جذب نوترون حرارتی در گادولینیوم، همان چشمه محاسبه شده توسط گورلی و همکاران (۴) می‌باشد. ابتدا دوز ذخیره شده در هسته سلول را با توزیع متفاوت گادولینیوم به ترتیب در غشای سلول، سیتوپلاسم و هسته سلول بررسی می‌کنیم. سپس به منظور در نظر گرفتن سهم دوز رسیده به هسته سلول از جانب سلول‌های مجاور آن، چشمه الکترونی را در بافت نرم و خارج از سلول به طور یکنواخت توزیع می‌کنیم. در اینجا سلول، شبیه یک سلول سرطانی خاموش که حاوی هیچ داروی جاذبی نیست، در نظر گرفته می‌شود. با توجه به حجم بافت نرم در اطراف سلول خاموش، متوسط تعداد سلول‌های مجاور در بافت نرم محاسبه می‌شود.

برای محاسبه تاثیر بیولوژیکی نسبی دوز گادولینیوم ناشی از الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه بر اساس تئوری نانودوزیمتری ارائه شده در ICRU 40، قسمتی از مولکول حاوی DNA را به شکل تقریبی استوانه به شعاع ۳ نانومتر با چگالی متوسط ۲ گرم بر سانتی‌متر مکعب در نظر می‌گیریم. سپس با توجه به توزیع متفاوت گادولینیوم در مرکز و روی سطح مولکول حاوی DNA، پارامترهای نانودوزیمتری را بدست می‌آوریم. در این روش مقدار انرژی خطی تصادفی به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$y = \varepsilon / \bar{l} \quad (1)$$

در این معادله ε انرژی است که در یک رویداد تشعشعی توسط یک ذره یونیزان در حجم مورد نظر ذخیره می شود. \bar{l} متوسط طول وتر حجم مورد نظر است که برای یک استوانه $l=4.V/S$ می باشد. با برابر ذرات یونیزان هر ذره با احتمال متفاوتی مقدار انرژی خود را در هدف ذخیره می کند. $f(y)$ تابع چگالی احتمال انرژی خطی تصادفی را نشان می دهد که بر اساس توزیع انرژی هر ذره محاسبه می شود. مقدار متوسط انرژی خطی تصادفی که یک کمیت غیر تصادفی است به صورت زیر محاسبه می شود. این کمیت را می توان معادل انتقال انرژی خطی در برابر غیر تصادفی ذرات در نظر گرفت.

$$\bar{y}_F = \frac{\int_0^{\infty} y \cdot f(y) dy}{\int_0^{\infty} f(y) dy} \quad (2)$$

تابع احتمال دوز $d(y)$ ، کسری از دوز ذخیره شده کلی در هدف در حد فاصل y و $y+dy$ را نشان می دهد.

$$d(y) = y \cdot f(y) / \bar{y}_F \quad (3)$$

با توجه به روش ارائه شده در $icru 40$ برای بدست آوردن دوز معادل، متوسط ضریب کیفیت تابش که برآوردی از ضریب RBE است به صورت زیر محاسبه می شود.

$$Q_{ave} = \int_0^{\infty} Q(y) d(y) dy \quad Q(y) = 0.3y[1 + (y/137)^5]^{-0.4} \quad (4)$$

متوسط ضریب کیفیت تابش بر اساس انرژی خطی تصادفی هم در زمینه درمانی و هم در زمینه حفاظت در برابر تابش کاربرد دارد. در این روش با توجه به ماهیت تصادفی تابش، برابر الکترون ها و توزیع دوز آنها در هدف مورد نظر به کمک ابزار Geant به دست می آید. این ابزار با دارا بودن مدل DNA در برابر دقیق ذرات باردار مختلف در انرژی های پایین، جاذبه بالایی برای کاربرد در محاسبات میکرو و نانودوزیمتری دارد. سپس نتایج حاصل از Geant توسط نرم افزار تحلیل نتایج Root برای محاسبه تابع چگالی احتمال، تابع احتمال دوز و ضریب کیفیت تابش به کار می رود.

نتایج

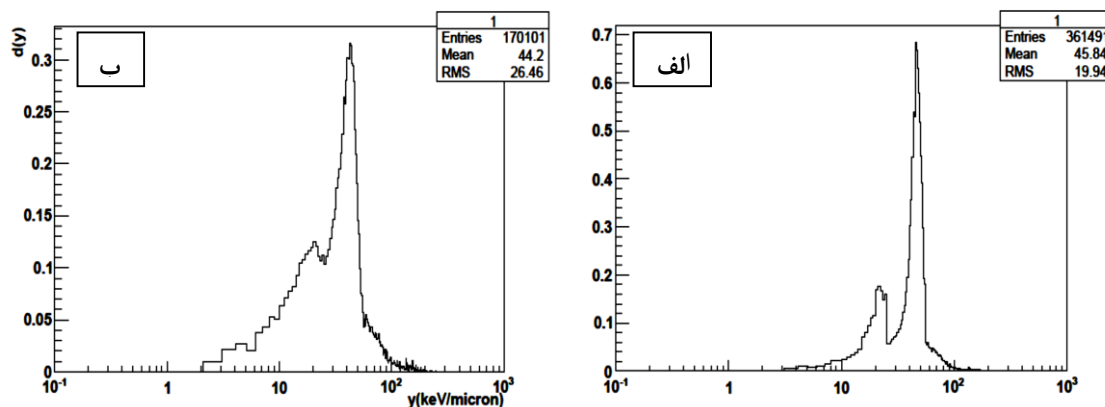
نتیجه محاسبات دوز ذخیره شده الکترون های گادولینیوم در هسته سلول زیستی در جدول ۱ نشان داده شده است. محاسبات برای طیف الکترونی ناشی از یک واکنش جذب نوترون حرارتی و گادولینیوم در سلول انجام شده است. بر طبق داده های جدول، در صورت نفوذ گادولینیوم به هسته سلول، بیشترین دوز ذخیره شده در هسته سلول مشاهده می شود. افزایش دوز به خاطر الکترون های اوژه با برد کم است که انرژی آنها تماماً در هسته سلول ذخیره می شود. در مواردی که گادولینیوم در سیتوپلاسم و یا غشای سلولی توزیع شده باشد به

خاطر ذخیره موضعی انرژی الکترون‌های اوژه در محل توزیع، دوز ذخیره شده در هسته سلول کاهش چشم‌گیری پیدا کرده است. نکته جالب توجه، ذخیره دوز نسبتاً بالا در هسته سلول از جانب سلول‌های مجاور است که عمدتاً ناشی از الکترون‌های تبدیل داخلی می‌باشد.

جدول ۱. دوز ذخیره شده الکترون‌ها در هسته سلول برای یک واکنش جذب نوترون حرارتی و گادولینیوم با توجه به توزیع متفاوت گادولینیوم

محل توزیع گادولینیوم	هسته	سیتوپلاسم	غشای سلول	سلول‌های مجاور
دوز ذخیره شده در هسته (Gy)	۰,۰۲۰۳۶	۰,۰۰۰۸۳	۰,۰۰۰۳۸	۰,۰۱۱۰۳

شکل ۱ تابع احتمال دوز ذخیره شده $d(y)$ برای طیف الکترونی ناشی از واکنش نوترون حرارتی و گادولینیوم، با توزیع متفاوت گادولینیوم در مولکول حاوی DNA را نشان می‌دهد. در موردی که گادولینیوم در مرکز DNA توزیع شده است احتمال دوز ذخیره شده در انرژی خطی $45 \text{ keV}/\mu\text{m}$ افزایش یافته است.



شکل ۱. تابع احتمال دوز ذخیره شده $d(y)$ برای طیف الکترونی ناشی از واکنش نوترون حرارتی و گادولینیوم در صورتی که (الف) گادولینیوم در مرکز DNA و (ب) گادولینیوم روی سطح DNA توزیع شده باشد.

این انرژی خطی عمدتاً مربوط به الکترون‌های اوژه با برد کم می‌باشد که انرژی خود را در داخل DNA ذخیره می‌کنند. در جدول ۲ نتایج محاسبات نانودوزیمتری الکترون‌ها در مولکول حاوی DNA برای تخمین RBE بر اساس روش ICRU 40 آورده شده است. نتایج مطالعه حاضر با نتایج محاسبات چرولو و همکاران (۸) که با کمک ابزار Penelope به دست آمده مقایسه شده است. بر خلاف ابزار Penelope که توانایی ترابرد الکترون‌ها را تا حداقل انرژی ۱۰۰ الکترون‌ولت دارد، ابزار Geant 4 با کمک مدل‌های دقیق برای ترابرد الکترون‌ها، الکترون‌ها را تا انرژی‌های پایین‌تر از ۱۰ الکترون‌ولت دنبال می‌کند. پراکندگی‌های متوالی و مسیر پر پیچ‌خم الکترون در انرژی‌های پایین در ابزار Geant 4، باعث تفاوت در نتایج برد الکترون با ابزار



Penelope می شود. بنابراین زمانی که گادولینیوم در مرکز DNA قرار دارد، احتمال فرار الکترون ها به خارج DNA افزایش یافته در نتیجه متوسط انرژی خطی تصادفی و به تبع آن RBE کاهش می یابد. حال آنکه در موردی که گادولینیوم روی سطح DNA توزیع شده، احتمال ورود الکترون هایی که قبلا در مسیر دیگری آزاد شده اند، به داخل DNA افزایش یافته که این خود باعث افزایش RBE می شود.

جدول ۲. نتایج محاسبات نانودوزیمتری و مقادیر تخمینی RBE برای الکترون ها با توجه به توزیع متفاوت گادولینیوم

RBE	متوسط انرژی خطی \bar{y}_F (keV/ μ m)	متوسط انرژی آزاد شده در DNA برای یک واکنش جذب (eV)	متوسط انرژی آزاد شده در DNA برای یک الکترون چشمه (eV)	موقعیت گادولینیوم
۱۱,۵	۲۸,۵	۴۶۰	۸۲	در مرکز DNA
۱۲,۵۶	۳۲,۵	۳۸۰	۷۵	چرولو (۸)
۷,۴	۱۹,۵	۱۵۹	۲۹	روی سطح DNA
۵,۹۷	۱۷,۵	۲۰۵	۴۰	چرولو (۸)

نتیجه گیری

توزیع دوز الکترون های آزاد شده در واکنش نوترون حرارتی با گادولینیوم در ابعاد سلولی انجام شد. نتایج نشان می دهد در صورت نفوذ گادولینیوم به هسته سلول، بیشترین ذخیره دوز در هسته را خواهیم داشت و از طرفی با توجه به حضور مولکول های حاوی DNA در هسته، احتمال مرگ سلول در این وضعیت بیشتر است. با توجه به سهم دوز ذخیره شده در هسته سلول ناشی از توزیع گادولینیوم در سلول های مجاور، این دوز برای از بین بردن سلول های سرطانی خاموش که حاوی هیچ گادولینیومی نیستند، مفید می باشد. محاسبات نانودوزیمتری الکترون های ناشی از گادولینیوم در مولکول های حاوی DNA انجام شد و تاثیر بیولوژیکی دوز گادولینیوم بر اساس روش ICRU 40 تخمین زده شد. بر طبق نتایج، متوسط ضریب تاثیر بیولوژیکی نسبی دوز گادولینیوم در صورتی که گادولینیوم به طور متوسط در مرکز و روی سطح مولکول های حاوی DNA توزیع شده باشد، ۹/۴۵ حاصل می شود که مقداری قابل توجه در درمان تومورهای سرطانی است.

مراجع

1. Shih, Jing-Luen A., and Robert M. Brugger. "Gadolinium as a neutron capture therapy agent." Medical physics 19, no. 3 (1992): 733-744.



2. Miller Jr, George A., Nolan E. Hertel, Bernard W. Wehring, and John L. Horton. "Gadolinium neutron capture therapy." *Nuclear Technology* 103, no. 3 (1993): 320-331.
3. Goorley, Tim, and HooshangNikjoo. "Electron and photon spectra for three gadolinium-based cancer therapy approaches." *Radiation research* 154, no. 5 (2000): 556-563.
4. Goorley, Tim, Robert Zamenhof, and HooshangNikjoo. "Calculated DNA damage from gadolinium Auger electrons and relation to dose distributions in a head phantom." *International journal of radiation biology* 80, no. 11-12 (2004): 933-940.
5. Martin, Roger F., Glenn D'Cunha, Marshall Pardee, and Barry J. Allen. "Induction of double-strand breaks following neutron capture by DNA-bound ^{157}Gd ." *International journal of radiation biology* 54, no. 2 (1988): 205-208.
6. Humm, John L., Roger W. Howell, and Dandamudi V. Rao. "Dosimetry of Auger-electron-emitting radionuclides: Report No. 3 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No. 6." *Medical physics* 21, no. 12 (1994): 1901-1915.
7. Nikjoo, Hooshang, and LennartLindborg. "RBE of low energy electrons and photons." *Physics in medicine and biology* 55, no. 10 (2010): R65.
8. Cerullo, N., D. Bufalino, and G. Daquino. "Progress in the use of gadolinium for NCT." *Applied Radiation and Isotopes* 67, no. 7 (2009): S157-S160.
9. Cai, Zhongli, Jean-Philippe Pignol, Conrad Chan, and Raymond M. Reilly. "Cellular dosimetry of ^{111}In using Monte Carlo N-particle computer code: comparison with analytic methods and correlation with in vitro cytotoxicity." *Journal of Nuclear Medicine* 51, no. 3 (2010): 462-470.