



## مقایسه دوز فیزیکی و دوز بیولوژیکی یون‌های اکسیژن نسبت به پروتون در هادرون تراپی

لادن رضائی: دکترای فیزیک هسته‌ای، گروه فیزیک، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران (\* نویسنده مسئول) rezaie\_l@iaushiraz.ac.ir

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

هادرون تراپی،  
کد Geant4،  
دوز فیزیکی،  
دوز بیولوژیکی،  
اثر بیولوژیکی نسبی لینی

**زمینه و هدف:** در پرتودرمانی، یون‌های اکسیژن، دارای فواید بیشتری از نظر خواص بیولوژیکی نسبت به یون‌های سبک‌تر نظیر پروتون است. اکسیژن، دارای انتقال خطی انرژی (Linear Energy Transfer-LET) بیشتر و اثر بیولوژیکی نسبی (Relative Biological Effectiveness-RBE) بزرگ‌تری هستند. برای طراحی قله براگ گسترش یافته (SOBP-Spread-Out Bragg Peak) از دوز بیولوژیکی، روشی کاربردی را با محاسبات مونت کارلو و محاسبات ماتریسی طراحی کرده‌ایم. این روش را برای پرتوهای اکسیژنی و نیز پروتونی به کار برده‌ایم.

**روش کار:** پس از استخراج پروفایل‌های قله براگ، توسط کد Geant4، ضرایب وزنی شدت برای هر پرتو برای ایجاد یک SOBP یکنواخت استخراج شده است. همچنین مقدار RBE با توجه به مدل خطی-درجه دوم (LQ) محاسبه گردیده است. نمودار دوز بیولوژیکی، دوز فیزیکی و سطح بقای سلولی در تابش هر دو یون نیز به دست آمده است.

**یافته‌ها:** SOBP بیولوژیکی طراحی شده، یکنواختی مطلوبی را نشان می‌دهد. دوز فیزیکی حاصل از پرتوهای پروتونی و اکسیژنی تفاوت چندانی با یکدیگر ندارند، اما برای دوز بیولوژیکی، اختلاف فاحشی بین آن دو وجود دارد. حتی با وجود تنظیم شدت پرتوها برای ایجاد یک دوز بیولوژیکی یکسان، نمودار سطح بقای سلولی، تفاوت بسیار زیادی با یکدیگر خواهند داشت.

**نتیجه‌گیری:** ویژگی‌ها و اثرات بیولوژیکی اکسیژن نسبت به پروتون، برای بهینه‌سازی سیستم برای رساندن حداکثر آسیب به بافت تومور و حداقل آسیب به بافت‌های سالم اطراف می‌تواند انتخاب مناسبی باشد. وجود جداول غنی‌تر از مقادیر تجربی برای پارامترهای مؤثر بر مقدار اثر بیولوژیکی نسبی در تابش اکسیژن، دقت در این بهینه‌سازی را شدیداً بالا می‌برد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** حامی مالی نداشته است.

### شیوه استناد به این مقاله:

Rezaee L. Comparison of the physical and biological dose of oxygen ions and proton in the hadron therapy. Razi J Med Sci.2019;25(11):85-97.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 1.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) صورت گرفته است.



## Comparison of the physical and biological dose of oxygen ions and proton in hadron therapy

© **Ladan Rezaee**, PhD in Nuclear Physics, Department of Physics, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran (\*Corresponding author) rezaie\_l@iaushiraz.ac.ir

### Abstract

**Background:** In radiation therapy, oxygen ions have more biological benefits than lighter ions such as proton. Oxygen has a higher Linear Energy Transfer (LET) and a larger Relative Biological Effectiveness (RBE). To design the Spread-Out Bragg Peak (SOBP) of biological doses, we have developed a functional approach with Monte Carlo calculations and matrix computations. We have used this method for both oxygen and proton beams.

**Methods:** After obtaining the profiles of the Bragg Peak by Geant4 code, intensity weighing factors for each beam was calculated to create a uniform SOBP. Also, the RBE value was calculated according to the Linear-quadratic model (LQ). Biological dose, physical dose, and cell survival levels were also obtained in the radiation of both ions.

**Results:** The designed biological SOBP has a good uniformity. Physical dose derived from proton and oxygen beams do not differ significantly, but for biological dose, there is a sharp difference between them. Even with the modulation of the intensity of the beams to produce the same biological dosage, the cell survival levels chart will vary greatly.

**Conclusion:** The biological properties and effects of oxygen in respect to the proton can be a good choice to optimize the system to maximize damage to the tumor tissue and minimize damage to surrounding healthy tissues. The existence of richer tables of experimental values for the effective parameters on the amount of relative biological effectiveness greatly increases the accuracy of this optimization.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Keywords

Hadron therapy,  
Geant4 Code,  
Physical dose,  
Biological dose,  
Relative biological effectiveness

Received: 25/04/2018

Accepted: 15/10/2018

### Cite this article as:

Rezaee L. Comparison of the physical and biological dose of oxygen ions and proton in hadron therapy. Razi J Med Sci.2019;25(11):85-97.

This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



است.

LET معمولاً به عنوان یک نکته کلیدی برای توصیف اثرات بیولوژیکی القا شده توسط یون‌های سنگین (که دارای LET زیاد هستند) در مقایسه با اشعه ایکس یا گاما (با LET کم) مطرح است. از دیدگاه فیزیکی، استفاده از ذرات باردار که با افزایش LET در ناحیه قله براگ همراه می‌شوند و مقدار RBE زیاد، متناظر با تومور به دست می‌دهد، ارجحیت انتخاب دارند؛ اما تغییرات LET در طول پروفایل دوز عمقی برای یون‌های مختلف نیز می‌تواند مورد بحث و بررسی قرار گیرد (۹). در واقع نشان داده شده است که منحنی دوز عمقی برای تابش با LET زیاد، قویاً تحت تأثیر نوع ذره است (۲ و ۳). در حالی که ذرات سبک نظیر پروتون‌ها و هلیوم، تنها در ناحیه انتهایی پیک براگ، مقدار LET زیاد تولید می‌کنند، برای یون‌های کربن، ناحیه LET زیاد، متناظر با ابتدای ناحیه قله براگ است. یون‌های با جرم کمتر از کربن و بیشتر از هلیوم، ممکن است انطباق بهتری را نمایش دهند (۲ و ۴).

علی‌رغم مزیت‌هایی نظیر قله براگ تیزتر و RBE بالاتر برای یون‌های سنگین نظیر کربن و اکسیژن، یون‌های سنگین دارای ویژگی‌هایی نیز هستند که گاهی ممکن است در طراحی درمان، قابل کنترل نباشند و یا ایجاد مشکل کنند. از جمله این موارد می‌توان به تولید پاره‌های شکافت اشاره کرد که در برهمکنش ذرات سنگین پرنرژی با بافت، اجتناب‌ناپذیر است. این پاره‌های شکافت، مسئول ایجاد دنباله دوز در منحنی قله براگ هستند. پهن‌شدگی برد برای پروتون‌ها حداکثر است و با افزایش جرم اتمی کاهش می‌یابد. برای سایر ذرات با افزایش جرم، تعدیل پاره‌های شکافت، اثر مثبتی بر نازک شدن قله دارد (۴). انطباق منحنی قله براگ با تومور، قویاً وابسته به پهن‌شدگی جانبی و طولی دوز است. مثلاً پهن‌شدگی جانبی هلیوم، مرتبط با پراکندگی کولنی چندگانه است که باید در طراحی درمان مورد توجه قرار گیرد (۲).

نکته دیگری که توجه به آن ضروری است، شتاب دادن یون‌های سنگین تا انرژی دلخواه و مطلوب در

پس از گسترش پروتون تراپی، ایده روش‌های هادرون تراپی با یون‌های سنگین‌تر نیز مورد توجه قرار گرفت. یون‌هایی نظیر یون کربن و هلیوم در دستور کار جهت بررسی و تحقیق برای برخی از محققان، از منظر دوزیمتری و طراحی‌های درمان برای انواع تومورها در درمان سرطان‌ها قرار گرفت. پرتوهای یونی پرنرژی، با انتقال دوز به ماده و ایجاد قله براگ در ناحیه خاصی در هدف، گزینه مناسبی در پرتودرمانی می‌باشند. دوز پرتو در ناحیه ورودی کم است در حالی که حداکثر دوز در ناحیه هدف، تحویل می‌شود. در مقایسه با یون‌های سبک مثل پروتون، یون‌های سنگین‌تر نظیر کربن، هلیوم و اکسیژن، در زمره پرتوهای با انتقال خطی انرژی (Linear Energy Transfer-LET) زیاد طبقه‌بندی می‌شود. یک پرتو با LET زیاد، دارای یک اثر بیولوژیکی نسبی (Relative Biological Effectiveness -RBE) بزرگ‌تری نسبت به تابش‌های با LET کم است (۱). به‌علاوه، دوز حاصل از پرتو یون‌های سنگین‌تر، در انتهای ناحیه نفوذ قله براگ، دارای سقوطی با شیب زیادتر نسبت به پروتون است که کاهش جذب دوزهای ناخواسته به ارگان‌های حساس را باعث می‌شود.

در دهه اخیر، توجه به مزیت‌های استفاده از یون‌های سنگین، علی‌الخصوص بررسی قابلیت یون‌های اکسیژن، کربن و هلیوم در امر طراحی درمان، شتاب بیشتری یافته است. در برخی مطالعات، تحقیق بر روی ویژگی‌های فیزیکی ذرات باردار، با تمرکز بر قابلیت‌های کلینیکی آن‌ها انجام شده است (۲-۶). این مطالعات عمدتاً بر اساس شبیه‌سازی‌های تراپرد تابش از طریق روش‌های تحلیلی یا مونت کارلو هستند. با این وجود، مطالعات تجربی عمدتاً برای ذراتی غیر از پروتون و کربن، کمیاب است. برای مثال، در مطالعه فوش (۷)، پرتودرمانی با یون هلیوم و در مطالعه کورز (۸)، یون اکسیژن برای کاربردهای کلینیکی بر اساس داده‌های تجربی بررسی شده است. این یک محدودیت جدی برای تأیید اعتبار مدل‌های ارائه شده برای این ذرات

عمدتاً در مقالات، تحقیقات در موضوع محاسبه RBE با مدل خطی درجه دوم (Linear-Quadratic -LQ model) انجام می‌گیرد که بر اساس نتایج تجربی برای یک رده سلولی مرجع است (۱۳). روش دیگر نیز، مدل اثر موضعی (Local Effect Model-LEM) است که اثرات تابش را از توزیع فضایی شکست رشته‌های دوگانه DNA شبیه‌سازی و محاسبه می‌کند (۱۴). در واقع، RBE وابسته به مقدار LET، ویژگی‌های بیولوژیکی، نوع بافت و یا سلول و ... است؛ بنابراین می‌توانیم استنتاج کنیم که مدل‌های شبیه‌سازی ممکن است دارای مشکلات فراوانی در وارد کردن همه این اثرات باشند. از این‌رو، داده‌های تجربی می‌تواند به عنوان یک روش کاربردی‌تر برای محاسبه مقدار RBE در نظر گرفته شود.

برای طراحی یک SOBP از دوز بیولوژیکی برای پرتوهای پروتونی و اکسیژنی، پاسخ سلولی بافت هدف تحت آزمایش، مورد نیاز خواهد بود. در این مطالعه، از داده‌های تجربی در تابش پرتو اکسیژنی که با به کارگیری تکنیک پوشش راستر (Raster-Scanning Technique) در رده‌های سلولی سرطان کبد در مطالعه هابرمل (۱۵) انجام یافته است، استفاده شده است و مدل LQ برای محاسبه RBE به کار رفته است. همچنین با توجه به گستردگی مطالعات تجربی انجام گرفته بر روی پرتو پروتونی، از نتایج (۱۶) استفاده گردیده است که یک پژوهش مروری بر روی تمامی مطالعات تجربی پروتونی است.

### روش کار

شبیه‌سازی با کد Geant4: کد محاسباتی Geant4، یک بسته نرم‌افزاری است که برای شبیه‌سازی‌های مونت کارلوی ذرات برهمکنش کننده با مواد به کار می‌رود (۱۷). حجم جهان، مکعبی به ابعاد  $2 \times 2 \times 4$  متر و یک فانتوم استوانه‌ای به شعاع 0.5 متر و ارتفاع 1.8 متر در حجم جهان به‌گونه‌ای قرار داده شده است که مرکز جهان، روی مرکز یکی از قاعده‌های فانتوم باشد و محور استوانه فانتوم، در راستای محور z از دستگاه مختصات متصل به مرکز جهان باشد. جهان حاوی هوا و فانتوم از جنس ماده آب در نظر گرفته شده است. طول فانتوم به‌گونه‌ای انتخاب شده است که بنا بر

طراحی درمان است که برای آن، نیاز به شتاب‌دهنده‌های بسیار قوی نظیر سنکروترون‌ها می‌باشد (۱۰).

بدیهی است که به دلیل نازک بودن پیک براگ، پرتو یونی تک انرژی، برای درمان سرطان مناسب نیست؛ بنابراین باید برای ایجاد یک دوز یکنواخت در ناحیه تومور، پیک براگ را گسترش دهیم که این با آماده‌سازی یک دسته پرتو یونی با توزیع انرژی مناسب امکان‌پذیر است. ساختار قله براگ گسترش یافته (Spread-Out Bragg Peak-SOBP)، مستقیماً وابسته به نوع یون تابشی است. در مسائل طراحی درمان، به حداقل رساندن دوز جذبی رسیده به بافت‌های سالم اطراف یک تومور، اهمیت زیادی دارد؛ بنابراین با طراحی یک SOBP حاصل از تابش یک یون سنگین مانند اکسیژن و مقایسه آن با یک SOBP حاصل از تابش پروتون که هر دو SOBP، از نظر پهنا و عمق با یکدیگر متناظر باشند، می‌توان نتایج مفیدی اخذ کرد.

برای پروتون، الگوریتمی مختلفی برای مدوله کردن شدت پرتوهای یونی برای تولید یک SOBP یکنواخت در مقالات وجود دارد. در مطالعه بورتفلد (۱۱)، یک روش ساده برای تعیین وزن‌های پرتوهای پروتونی از انرژی‌های اولیه برای خلق SOBP توسعه داده شده است؛ اما از آنجایی که پارامتر اصلی در این مدل، وابسته به نوع یون، انرژی یون و نیز پهنای SOBP مطلوب است، بنابراین استفاده از این مدل برای کار طراحی درمان، امری دشوار است. از این‌رو یافتن روش‌های مناسب‌تر برای تولید یک SOBP یکنواخت ضروری به نظر می‌رسد. در این مقاله، برای تابش یون‌ها، جهت تولید ضرایب وزنی شدت، یک روش عددی استفاده شده است که بر اساس نتایج محاسبات مونت کارلو و محاسبات ماتریسی انجام می‌گیرد. این روش را به‌طور کامل در مطالعه‌ی رضایی (۱۲) شرح داده‌ایم. در این روش، ابتدا پروفایل‌های قله براگ در عمق‌های مختلف را با استفاده از محاسبات مونت کارلو، با ابزار Geant4 به دست می‌آوریم، سپس با استفاده از الگوریتمی از محاسبات ماتریسی، وزن‌های مربوط به شدت هر پرتو یونی را محاسبه می‌کنیم، به‌گونه‌ای که مجموع پروفایل‌های دوز، در ناحیه مورد نظیر، دارای یکنواختی مطلوب باشد.

در اثر بیولوژیکی از این برجایگذاری هاست که غالباً با واحد کیلو الکترون‌ولت بر میکرومتر اندازه‌گیری می‌شود. کاهش انرژی ذرات، مربوط به توان توقف است که انرژی به ماده هدف منتقل می‌شود و به‌طور موضعی تحویل می‌شود. بخش خیلی کوچکی از انرژی، تبدیل به تابش ترمزی یا الکترون‌های دلتای بلند برد می‌شود که انرژی را به مکان‌های دیگر در ماده منتقل می‌کنند (۱۹).

کمیت LET، در هر نقطه، وابسته به انرژی پرتو است؛ بنابراین معمولاً اصطلاح طیف LET تعریف می‌شود که یک توزیع از همه مقادیر LET مربوطه در یک مکان خاص، در طول مسیر پرتو است. طیف LET شار (Fluence LET spectrum)، توسط مقادیر شار LET مختلف، وزن داده می‌شود. همچنین ممکن است از طیف LET وزن دهی شده با دوز استفاده شود. معمولاً مقدار LET خاص برای یک پرتو در محاسبات عملی، از متوسط گیری روی یکی از این طیف‌ها حاصل می‌شود. هنگامی که به دوزهای پایین‌تر می‌رویم که به معنای مقادیر LET بالاتر است، LET وزن داده شده با دوز یا شار، برای مشخص‌سازی کیفیت تابش، نامناسب است (۱۶). از این‌رو، مدل‌های تحلیلی نظیر مدل اثر موضعی (LEM) لازم است (۲۰).

تخمین مقدار RBE بر اساس مدل LQ صورت می‌گیرد. بر طبق این مدل، رابطه کسر بقای سلول،  $S$  با دوز رسیده به آن،  $D$ ، از رابطه زیر داده می‌شود (۲۱):

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1)$$

که  $\alpha$  و  $\beta$ ، دو پارامتر وابسته به LET هستند که به ترتیب، توصیف‌کننده بخش خطی و درجه دوم منحنی هستند. نسبت  $\alpha/\beta$ ، مبطوب به ویژگی نوع بافت و نوع تابش است. برای تابش فوتونی، مقدار  $\alpha/\beta > 5$  به معنای حساسیت زیاد به تابش است که ویژگی بافت تومور است. همچنین  $\alpha/\beta < 5$  به بافت نرمال نسبت داده می‌شود (۲۲).

همچنان که لازم است که  $\alpha$  و  $\beta$ ، با داده‌های تجربی استنباط شوند، هیچ فرمول‌بندی عمومی برای وابستگی آن‌ها به LET به شکل  $\alpha(LET)$  و  $\beta(LET)$  وجود ندارد. اما پژوهشگران بسیاری کار جامع آزمایشی با رده‌های سلولی متفاوت و مقادیر LET متفاوت انجام داده‌اند که  $\alpha$  و  $\beta$  جدول‌بندی شده توسط آن‌ها برای

انرژی یون‌های اکسیژن، همه یون‌های اصلی در فضای درونی فانتوم، متوقف گردند.

در مورد تولید SOBP، دوز در هر نقطه، با توزیع‌های دوز عمقی مختلف، همپوشانی می‌کند که از انرژی‌های فرودی مختلف ایجاد شده‌اند؛ بنابراین، مثلاً برای تولید یک SOBP با پهنای ۳ سانتی‌متر در عمق ۳/۵ تا ۶/۵ سانتی‌متری از فانتوم آب، انرژی‌های یونی مورد نیاز، از ۱۴۰ MeV/u تا ۲۰۰ MeV/u برای یون‌های اکسیژن خواهد بود. این ناحیه انرژی را به ۲۴ بازه (۲۵ پرتو اکسیژنی تک انرژی، با اختلاف ۲/۵ مگا الکترون‌ولت بر واحد جرم اتمی بین دو پرتو متوالی) تقسیم‌بندی کرده‌ایم و برای هر انرژی برنامه را به‌طور جداگانه اجرا نموده‌ایم. قطر بیم مدادی برابر با ۰/۴ و سانتی‌متر بدون واگرایی انتخاب شده است. پرتو مدادی از یون‌های اکسیژن در امتداد محور  $Z$  به فانتوم برخورد می‌کند و وارد آن می‌شود.

برای ارزیابی مقدار دوز جذبی در نقاط مختلف فانتوم، می‌توان از scoring با مش بندی مکعبی استفاده نمود. برای استخراج توزیع دوز عمقی در راستای محور استوانه‌ای پرتو اصلی، از مش بندی مکعبی در راستای محور  $Z$  استفاده نموده‌ایم و دوز را روی محور اصلی پرتو فرودی و در بازه‌های ۰/۱ mm میلی‌متر محاسبه نموده‌ایم. علاوه بر محاسبات دوزیمتری، محاسبه شار گامای تولیدی نیز با استفاده از scoring با دستورات مناسب انجام گرفته است.

محاسبه دوز بیولوژیکی: دوز بیولوژیکی نسبت به دوز فیزیکی، از جنبه تخمین اثرات پرتو در هادرون تراپی دارای مزیت بیشتری است. از آنجایی که دوز بیولوژیکی در هر نقطه، برابر با حاصل ضرب دوز فیزیکی در آن نقطه در مقدار RBE است، می‌بایست در اینجا مقدار دقیق RBE را برای پرتوهای پروتونی و یون اکسیژن داشته باشیم. دانستن مقدار RBE، منوط به داشتن اطلاعات دقیق از مقدار انتقال خطی انرژی (LET) است که RBE به آن وابسته است.

کمیت LET را به عنوان انرژی انتقال یافته از ذرات باردار سریع، بر واحد طول مسیره‌های آن‌ها معرفی می‌کنیم که برای ماده بیولوژیکی درون مسیر و یا در کنار این مسیره‌هاست (۱۸). کمیت LET، مربوط به تغییرات در برجایگذاری دوز میکروسکوپی و تغییرات

جدول ۱- مقادیر  $\alpha$  و  $\beta$  برای ۴ نوع رده سلولی در تابش یون اکسیژن از (۱۵) و مقدار RBE محاسبه شده با مدل LQ

	HepG2	Hep3B	HUH7	PLC
$\alpha$	1.65	1.398	1.527	0.6025
$\beta$	-0.20857	0.1028	-0.01935	0.06914
RBE	2.2550	2.7476	2.6529	1.4196

اولیه منحنی‌های بقا برای پرتوهای با LET بالاتر است. مقادیر RBE برای اکسیژن در بازه ۱/۹ تا ۳/۱ است. مقادیر  $\alpha$  و  $\beta$  حاصل از پرتودهی این ۴ رده سلولی با یون اکسیژن در جدول ۱ نمایش داده شده است.

با داشتن مقادیر  $\alpha$  و  $\beta$ ، استفاده از مدل LQ مقدار RBE را استخراج می‌کنیم. با جایگذاری این مقادیر در رابطه (۳) و انتخاب اشعه X با انرژی 200kVp به عنوان تابش مرجع با  $D_{10,ref} = 4.08 Gy$  برای تنها زنده ماندن ۱۰٪ سلول‌ها، که درم لعه یوکی (۲۳) به آن اشاره شده است، تعداد ۴ مقدار RBE برای هر یک از رده‌های سلولی استخراج می‌شود. متوسط این ۴ مقدار را به عنوان RBE پرتو اکسیژنی در نظر می‌گیریم که برابر است با

$$RBE_{oxygen} = 2.2687 \quad (4)$$

در تحقیقات متعددی، مقدار RBE برای پروتون به روش‌های گوناگونی ارزیابی شده است. برای مثال، در مطالعه حسینی (۲۴)، با استفاده از ابزار مونت کارلوی Geant4 برحسب عمق در فانتوم ارزیابی شده است. طبق این تحقیق، مقدار RBE، از ۰/۹۲ در ابتدای مسیر پرتو در فانتوم تا مقدار ۲ در انتهای مسیر دارای تغییرات است و این تغییرات، پروفایل دوز غیریکنواخت را نتیجه می‌دهد.

در اینجا، مقدار RBE برای پرتو پروتونی را از مرجع پاگانتی (۱۶) اقتباس کرده‌ایم. در این مقاله، تعداد ۳۶۹ نقطه داده از ۷۶ مقاله برای تخمین RBE برای بقای سلولی در نظر گرفته شده است. نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که علی‌رغم مقدار بسیار زیاد داده، هنوز عدم قطعیت‌های قابل‌ملاحظه‌ای در مقدار RBE پروتون وجود دارد. به عنوان یک RBE متوسط برای بقای سلولی در مرکز یک SOBP نوعی، داده‌ها، مقدار ۱/۱۵ را پیشنهاد می‌دهند. RBE پروتون با افزایش LET و بنابراین پهنا در SOBP، از ۱/۱ در ناحیه ورودی تا ۱/۱۵ در مرکز، ۱/۳۵ در لبه انتهایی پهنا و SOBP و ۱/۷ در ناحیه سقوط بعد از قله، افزایش

بعضی یون‌های سنگین خاص، اساس رادیوبیولوژی در هادرون تراپی قرار می‌گیرد (۱۶). البته در مواردی مانند اکسیژن، نیاز به تحقیقات بیشتر نیز می‌باشد.

مقدار RBE، نسبت بین دوز جذبی با دو تابش که یکی از آن‌ها تابش مرجع است می‌باشد که هر دو، آسیب یکسان به سلول برسانند. معمولاً، تابش مرجع را فوتون گسیلی از کبالت ۶۰ در نظر می‌گیرند. برای مثال، اگر دوز لازم برای اینکه تنها ۱۰٪ سلول‌ها زنده بمانند را با  $D_{10}$  نمایش دهیم،  $D_{10,ref}$ ، مقدار دوز لازم از تابش مرجع با همان ۱۰٪ زنده ماندن سلول‌ها باشد، در این صورت

$$RBE_{10} = \frac{D_{10,ref}}{D_{10}} \quad (2)$$

با استفاده از رابطه کسر بقای سلولی با جایگذاری  $S = 0.1$  برای ۱۰٪ زنده ماندن سلول‌ها، مقدار دوز لازم برای هر دو تابش مرجع و تابش مورد بررسی عبارتند از:

$$D_{10} = \frac{1}{2\beta} (-\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - 4\beta \ln 0.1}) \quad (3)$$

که  $\alpha$  و  $\beta$ ، دو پارامتری است که باید به‌طور جداگانه برای هر نوع تابشی از قبل مشخص شده باشد. مقادیر RBE برای انواع تابش‌ها متغیر هستند و برای هر نوع ذره و هر نوع رده سلولی می‌توان با روش‌های تجربی آن‌ها را محاسبه و استخراج کرد. در اینجا از داده‌های تجربی برای یون اکسیژن که در مرجع (۱۵) به روش تجربی به دست آورده شده است، استفاده می‌کنیم.

در مطالعه هابر مل (۱۵)، ۴ رده سلولی سرطان کبد انسانی، (Hep3B, PLC, HepG2 و HUH7) توسط فوتون، کربن ۱۲ و اکسیژن ۱۶ در مرکز درمانی پرتو یونی هایدلبرگ (Heidelberg Ion beam -HIT Therapy center) پرتودهی شده است. برای هر ۴ رده سلولی، مقادیر  $\alpha$  و  $\beta$  تعیین شده‌اند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که مقادیر  $\alpha$  به‌طور قابل توجهی برای کربن ۱۲ و اکسیژن، بیشتر از فوتون‌ها است که منعکس‌کننده یک انحنای شیب‌دار از شیب

$$(A) \quad w_k = \begin{cases} 1 - (1 - \frac{1}{2n})^{1-1/p} & k = 0 \\ [1 - \frac{1}{n}(k - \frac{1}{2})]^{1-1/p} - [1 - \frac{1}{n}(k + \frac{1}{2})]^{1-1/p} & k = 1, \dots, n-1 \\ (\frac{1}{2n})^{1-1/p} & k = n \end{cases}$$

که در این روابط،  $n$  برابر با تعداد بازه‌های انرژی است (تعداد  $n + 1$  پرتو با انرژی‌های مختلف) و  $p$  عدد نما در قانون توانی معادله (۷) است. این روش برای پروتون مدل‌سازی شده است.؛ گاهاً در مقالات برای سایر ذرات مانند کربن، با مقدار مناسب پارامتر  $p$  نیز استفاده شده است. پارامتر  $p$ ، برحسب نوع تابش و انرژی تابش و حتی پهنای SOBP متغیر است و تعیین آن کار دشواری است. از طرف دیگر، اثرات بیولوژیکی تابش نیز در این مدل لحاظ نشده است. از این‌رو در اینجا مدل دیگری را که بر اساس محاسبات ماتریسی است معرفی می‌نماییم.

شدت هر پرتو در محدوده مورد نظر انرژی، باید به‌گونه‌ای تنظیم گردد که مجموع دوز حاصل از همه پرتوها در تمامی نقاط درون بازه  $(\Delta x)_{SOBP} = [x_{min}, x_{max}]$ ، یک مقدار ثابت باشد. پس از اینکه پروفایل دوز را در هر برش از عمق فانتوم و در محدوده مطلوب با ابزار مونت کارلو محاسبه کردیم، روش زیر را جهت محاسبه وزن هر پرتو به کار می‌گیریم.

با مش بندی به‌کارگیری شده در محاسبات Geant4، برای تمام گام‌های انرژی روی نقاط محور فانتوم، از جمله برای تعداد  $M$  نقطه که محل قله براگ است، داده عددی دوز از  $E_{min}$  تا  $E_{max}$  در دسترس داریم (به ازای هر انرژی خاص، یک نقطه به عنوان محل دقیق قله براگ، معلوم است). ولی برای تعیین وزن‌های مناسب، تنها کافی است که نقاط را در داخل محدود SOBP (تعداد  $M$  نقطه) را در نظر بگیریم. بنابراین؛ اتریس دوزیمتری با علامت  $D$  را با ابعاد  $M \times M$  تعریف می‌کنیم که عنصر  $D_{i,j}$  نمای دهنده مقدار دوز بر حسب گری حاصل از پرتو با انرژی  $E_j$  در مکان  $x_i$  است (دوز نرمالیزه شده به ازای یک ذره).

در این روش، ضرایب وزنی شدت هر پرتو، با توجه به مقدار RBE در نقاط مختلف مکانی هدف تحت تابش، از محاسبات ماتریسی استخراج می‌شود و سپس مقدار دوز بیولوژیکی در ناحیه SOBP به‌گونه‌ای محاسبه

می‌یابد (هنگامی که مقادیر روی همه رده‌های سلولی متوسط گیری شوند، ممکن است این مقادیر به‌طور کلینیکی قابل مشاهده نباشند). به‌علاوه، با کاهش نسبت  $\alpha/\beta$  برای تابش مرجع، مقدار RBE می‌تواند افزایش یابد. همچنین در بیشتر موارد، RBE با کاهش دوز، افزایش می‌یابد که این مورد، بخصوص در سیستم‌هایی با مقدار کوچک  $\alpha/\beta$  برای تابش مرجع رخ می‌دهد.

طبق نتایج این مطالعه با کلیه داده‌ها و همچنین در نظر گرفتن اثرات تکثیر سلولی، می‌توان به‌طور عملی، مقدار RBE پروتون را به‌طور متوسط به صورت زیر در نظر گرفت (۱۶):

$$RBE_{proton} = 1.1 \quad (5)$$

بنابراین با رابطه زیر، مقدار دوز بیولوژیکی،  $D_{bio}$ ، در هر نقطه را برحسب دوز فیزیکی،  $D_{phy}$ ، به دست می‌آوریم:

$$D_{bio} = RBE \cdot D_{phy} \quad (6)$$

بدیهی است که برای ایجاد یک SOBP با یکنواختی مطلوب، مقادیر  $D_{phy}$  را باید در ضرایب وزنی شدت هر پرتو ضرب نماییم. بدیهی است که این رابطه را باید برای هر نقطه از مکان بافت و تومور به کار بریم. ب؛ بر این استفاده از مقادیر متغیر RBE در مکان‌های مختلف، در کنار متغیر بودن مقدار دوز فیزیکی ناشی از تابش یک ذره، نیاز به حل یک مسئله جبری دارد تا بتوان یک دوز بیولوژیکی یکنواخت را در ناحیه SOBP تولید کرد.

محاسبات ماتریسی در تعیین ضرایب وزنی شدت پرتوها: در مطالعه بورتولد (۱۱)، یک روش ساده برای مدوله کردن شدت پرتوهای پروتونی و تعیین وزن مناسب برای هر پرتو، برای خلق SOBP یکنواخت توسعه داده شده است. در این روش، فقط اثرات فیزیکی لحاظ شده است و ویژگی‌های بیولوژیکی در نظر گرفته نشده است. اساس این روش، یک رابطه قانون توانی بین برد پروتون‌ها و انرژی آن‌ها بود:

$$R = \alpha E^p \quad (7)$$

ضرایب وزنی محاسبه شده در این مدل، با تصحیحاتی که در تحقیق جت (۲۵) بررسی شده است، به صورت زیر هستند:

(۱۳)

$$(w_1, w_2, \dots, w_M)_{1 \times M} \begin{pmatrix} D_{2,1} & \dots & D_{M,1} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ D_{2,M} & \dots & D_{M,M} \end{pmatrix}_{M \times (M-1)} = (d_{phy}, d_{phy}, \dots, d_{phy})_{1 \times (M-1)}$$

که طرف اول عبارت، ضرب ماتریس  $W$  در ترانهاد ماتریس  $D'$ ، یعنی  $(D')^T$  است. بنابراین، با معرفی ماتریس  $d$  که یک ماتریس  $1 \times (M-1)$  است و همه عناصر آن برابر با مقدار  $d_{phy}$  است، یک معادله ماتریسی به صورت زیر خواهیم داشت که عناصر ماتریس  $W$ ، مجهول مسئله هستند:

$$W(D')^T = d \quad (14)$$

بدیهی است که با ضرب طرفین این معادله از سمت راست در معکوس ماتریس  $(D')^T$ ، عناصر ماتریس  $W$  قابل محاسبه خواهند بود:

$$W = d((D')^T)^{-1} \quad (15)$$

بنابراین، مقدار هر ضریب وزنی عبارتست از (۱۲):

$$w_j = d_{phy} \sum_{i=1}^{M-1} ((D')^T)^{-1}_{i,j} \quad (16)$$

که برابر با حاصلضرب  $d_{phy}$  در مجموع عناصر ستون  $j$ ام از ماتریس  $((D')^T)^{-1}$  است. بدین ترتیب، ضرایب وزنی شدت برای  $M$  پرتو یونی محاسبه می‌گردد. بنابراین با مقدار ثابت RBE در هر نقطه خواهیم داشت:

$$D_{bio}(x) = RBE \sum_j w_j D_j(x) \quad (17)$$

که دوز بیولوژیکی در هر نقطه مکانی از بافت خواهد بود. این ضرایب وزنی شدت، مقدار دوز بیولوژیکی را در محدوده SOBP، یک مقدار ثابت خواهد داد و در سایر نقاط، تغییرات مکانی دوز بیولوژیکی، مشهود خواهد بود.

### یافته‌ها

تعداد ۲۵ پرتو یونی دارای انرژی با فواصل ۲/۵ مگا الکترون‌ولت بر واحد جرم اتمی با انرژی کمینه ۱۴۰ مگا الکترون‌ولت بر واحد جرم اتمی تا انرژی بیشینه ۲۰۰ مگا الکترون‌ولت بر واحد جرم اتمی را به فانتوم آب می‌تابانیم. مجموعه ۲۵ قله براگ تولید شده، در مکان‌های  $x=35$  میلی‌متر تا  $x=65$  میلی‌متر خواهند بود. برای پرتوهای پروتونی با همین فواصل انرژی، تعداد ۱۲ پرتو، از انرژی ۶۵ مگا الکترون‌ولت تا ۹۲/۵ مگا الکترون‌ولت مورد نیاز است. اشکال ۱ و ۲، نمایش

می‌شود که مقدار ثابتی را در این ناحیه نتیجه دهد:

$$D_{bio}(x) = \sum_j w_j D_j(x) RBE_j(x) \quad (9)$$

که  $w_j$  ضرایب وزنی شدت هر پرتو،  $D_j(x)$  دوز فیزیکی حاصل از پرتو شماره  $j$  در مکان  $x$ ، و  $RBE_j(x)$  مقدار اثر بیولوژیکی نسبی مربوط به پرتو شماره  $j$  در مکان  $x$  می‌باشد. با تقسیم بازه مکانی پهنای SOBP به قطعات کوچک و نمایش هر قطعه با اندیس  $i$  خواهیم داشت:

$$D_{bio,SOBP}(i) = \sum_j (w_j)(D_{ji})(RBE)_{ji} \quad (10)$$

که  $D_{ji}$ ، مقدار دوز فیزیکی حاصل از پرتو  $j$  در قطعه مکانی  $i$  در محدوده SOBP و  $(RBE)_{ji}$  مقدار اثر بیولوژیکی در آن نقطه است. بنابراین می‌توان  $D$  را ماتریسی با ابعاد  $M \times M$  در نظر گرفت که  $M$  تعداد پرتوها با انرژی‌های مختلف استفاده شده در تولید SOBP است که هر پرتو در یکی از قطعات  $i$  ایجاد قله براگ می‌کند.

با این دیدگاه، تعیین ضرایب وزنی  $\{w_1, w_2, \dots, w_M\}$  برای شدت هر پرتو با شماره  $j$ ، به این معناست که با ضرب هر  $w_j$  در ستون  $j$ ام از ماتریس  $D$ ، مجموع عناصر هر سطر این ماتریس، برابر با یک مقدار ثابت  $d_{bio}$  گردد که همان مقدار دوز بیولوژیکی در محدوده SOBP است.

اگر به‌طور متوسط بتوان RBE را یک مقدار ثابت در نظر گرفت، چون مجموع دوز فیزیکی در اولین سطر ماتریس  $D$  دارای ماکسیمم مقدار است (که آن را به عنوان  $d_{phy}$  انتخاب می‌کنیم)، بنابراین برای سطر دوم به بعد در ماتریس  $D$  باید داشته باشیم

$$\begin{cases} w_1 D_{2,1} + w_2 D_{2,2} + \dots + w_M D_{2,M} = d_{phy} \\ \vdots \\ w_1 D_{M,1} + w_2 D_{M,2} + \dots + w_M D_{M,M} = d_{phy} \end{cases} \quad (11)$$

با حذف سطر اول ماتریس  $D$ ، ماتریس  $D'$  را می‌سازیم که یک ماتریس  $(M-1) \times M$  است:

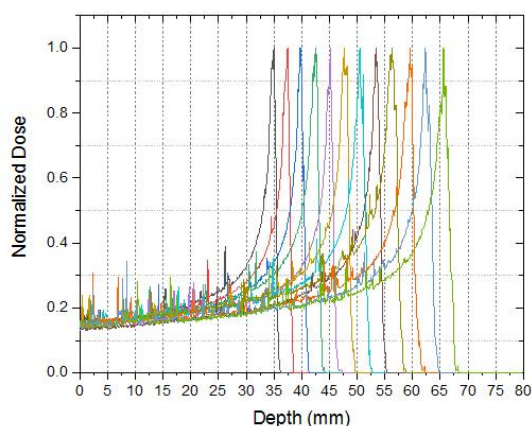
$$D' = \begin{pmatrix} D_{2,1} & \dots & D_{2,M} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ D_{M,1} & \dots & D_{M,M} \end{pmatrix} \quad (12)$$

با تعریف ماتریس با ابعاد  $1 \times M$  برای ضرایب وزنی با نماد  $W$ ، مجموعه معادلات روابط (۳) را می‌توان در ضرب ماتریسی زیر خلاصه نمود:

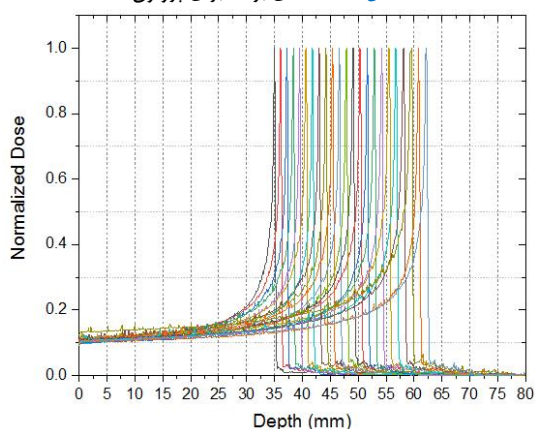
اکنون، از رابطه پاگانتی (۱۶) و با داشتن مقدار دوز فیزیکی در هر نقطه از پهنای SOBP مطلوب، یعنی از مکان  $x=35$  میلی‌متر تا  $x=65$  میلی‌متر، با اجرای یک الگوریتم محاسباتی، ضرایب وزنی شدت هر پرتو را به دست می‌آوریم. شکل ۴، ضرایب وزنی به دست آمده از طریق این محاسبات را برحسب شماره پرتو نمایش می‌دهد.

اکنون با در اختیار داشتن مقادیر ضرایب وزنی و دوز فیزیکی در هر نقطه، با استفاده از رابطه آگوستینلی (۱۷)، با ضرب دوز فیزیکی وزن داده شده در مقدار RBE، مقادیر دوز بیولوژیکی ناشی از هر نوع یون را محاسبه می‌کنیم. واحد دوز فیزیکی، گری Gy است که در اینجا تمام پرتوها را نرمالیزه به واحد کرده‌ایم. واحد اندازه‌گیری دوز بیولوژیکی را RBEGy می‌نامیم که به معنای آن است که دوز فیزیکی، با مقادیر RBE وزن دهی شده‌اند. شکل ۵، مقایسه دوز بیولوژیکی حاصل از تابش پروتون و اکسیژن با دوز فیزیکی این دو نوع پرتو است. دو نکته می‌توان از این نمودار برداشت کرد. اولاً با وجودی که پروفایل دوز فیزیکی نرمالیزه حاصل از تابش هر دو نوع یون، تقریباً بر هم منطبق است، پروفایل دوز بیولوژیکی، به همراه ضرایب وزنی شدت، تفاوت فاحشی با یکدیگر دارند. نکته دوم، یکنواختی بسیار مناسب حاصل از به کارگیری ضرایب وزنی شدت، در این دو نمودار است که بیانگر مناسب بودن الگوریتم محاسباتی استفاده شده در این پروژه است.

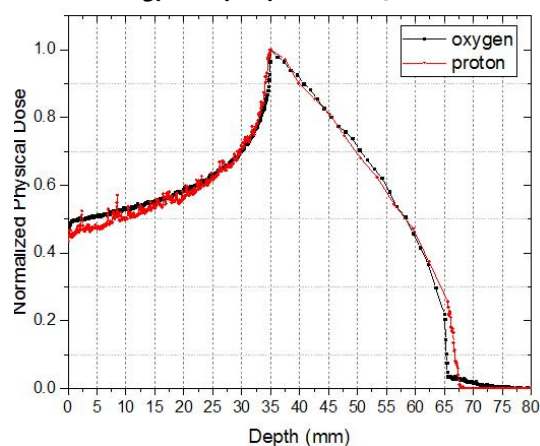
در شکل ۵، مقایسه اثر بیولوژیکی به ازای تابش دوز یکسان توسط دو نوع ذره را نمی‌توان تحلیل کرد. از این‌رو در شکل ۶، به ازای تابش هر دو نوع یون که ایجاد دوز بیولوژیکی ماکسیمم 2RBEGy در محدوده SOBP کنند، پروفایل دوز بیولوژیکی در شکل ۶ و نیز سطح تراز بقای سلولی در شکل ۷ مقایسه شده است. برای رسم منحنی بقای سلولی برای پرتو اکسیژنی، مقادیر پارامترهای مدل LQ برابر با  $\alpha = 1.65$  و  $\beta = 0.20857$  انتخاب شده است که طبق جدول ۱، مربوط به تابش اکسیژن به رده سلولی HepG2 است. همچنین برای پرتو پروتونی، این مقادیر، برابر با  $\alpha = 0.500$  و  $\beta = 0.054$  انتخاب شده است که از نتایج مطالعه سلونینا (۲۶) می‌باشد. از شکل ۶ می‌توان دید که مقدار دوز بیولوژیکی رسیده به بافت قبل از ناحیه



شکل ۱- قله‌های براگ برای پروتون

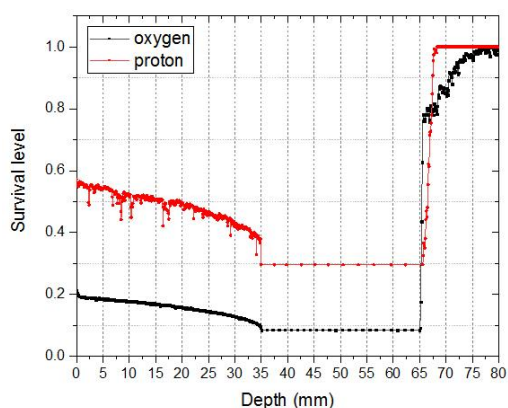


شکل ۲- قله‌های براگ برای اکسیژن

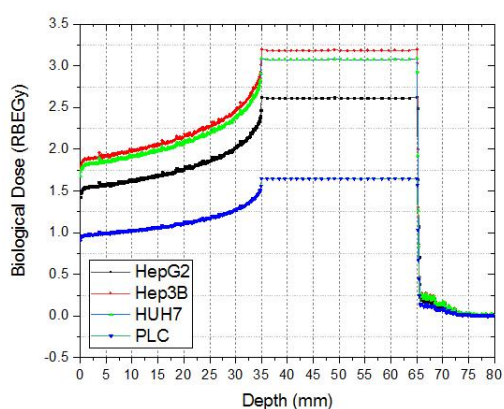


شکل ۳- مجموع دوز فیزیکی نرمالیزه بدون فاکتور وزنی شدت، برای اکسیژن و پروتون

قله‌های براگ برای پرتوهای اکسیژن و پروتون است. در این دو شکل، نمودارها، نرمالیزه به یک شده‌اند. مقایسه مجموع دوز بدون فاکتور وزنی شدت، برای اکسیژن و پروتون، در شکل ۳ دیده می‌شود و با توجه به اینکه این مقادیر، نرمالیزه به یک شده‌اند، اختلاف چندانی بین آن‌ها وجود ندارد.

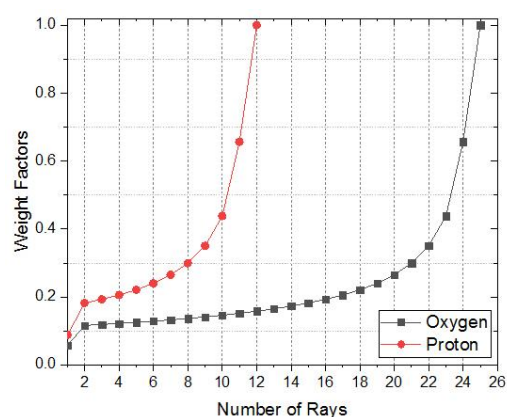


شکل ۷- مقایسه تراز بقای سلولی در تابش اکسیژن و پروتون با ایجاد دوز بیولوژیکی یکسان 2RBEGy در ناحیه SOBP

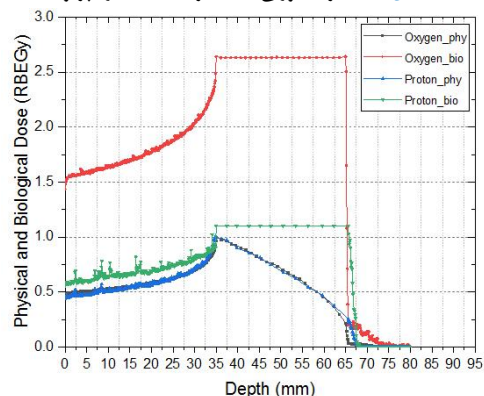


شکل ۸- مقایسه دوز بیولوژیکی در تابش اکسیژن به ۴ نوع رده سلولی سرطان کبد

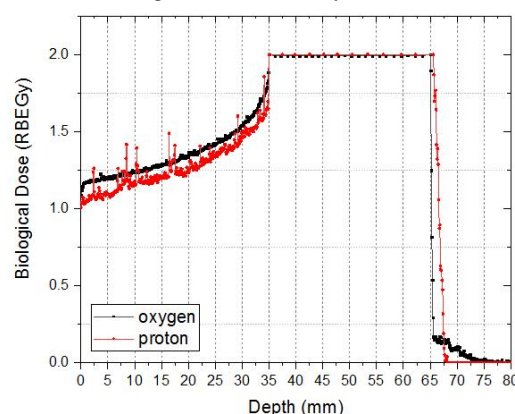
می‌تواند دید که سطح بقای سلول در ناحیه SOBO، در تابش اکسیژن، به‌طور چشمگیری کمتر از مورد مربوط به تابش پروتون است. اما از جنبه بافت‌های سالم اطراف، تراز بقای سلولی در تابش پروتون، مقادیر مطلوبتری نسبت به اکسیژن را داراست. بدیهی است که در انتخاب نوع یون برای طراحی درمان، هر با توجه به شرایط حاصل از این نوع یون در سطح بقای سلولی، هر یک از این یون‌ها می‌تواند در اولویت انتخاب قرار گیرد. در صورت وجود جداول غنی‌تری از داده‌های تجربی برای یون‌های سنگین‌تر از پروتون، می‌توان بررسی‌های فوق را با دقت بیشتری انجام داد. متأسفانه داده‌های تجربی در ارتباط با اکسیژن بسیار کمیاب است و تغییرات اندک در هر یک از این نتایج می‌تواند بر طراحی درمان مؤثر باشد. برای نمایش تأثیرات قابل توجه نتایج از پارامترهای تجربی  $\alpha$  و  $\beta$ ، در شکل ۸، منحنی پروفایل دوز بیولوژیکی در تابش اکسیژن، برای



شکل ۴- ضرائب وزنی شدت بر حسب شماره پرتو



شکل ۵- مقایسه پروفایل دوز فیزیکی و دوز بیولوژیکی حاصل از تابش پروتون و اکسیژن، با و بدون ضرائب وزنی شدت. مقادیر دوز فیزیکی اکسیژن و پروتون به ترتیب با علامت Oxygen\_phy و Proton\_phy و مقادیر متناظر دوز بیولوژیکی برای این دو تابش با علامت Oxygen\_bio و Proton\_bio نمایش داده شده است.



شکل ۶- مقایسه پروفایل دوز بیولوژیکی پروتون و اکسیژن در بافت با ایجاد مقدار یکسان 2RBEGy در ناحیه SOBP

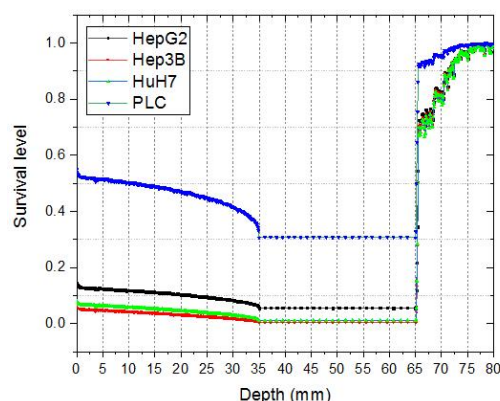
SOBP، برای تابش اکسیژن، دارای مقادیری بیشتر از تابش پروتون است. اما درست بعد از لبه انتهایی ناحیه SOBP، دوز بیولوژیکی اکسیژن، افتی بسیار سریع‌تر از دوز مربوط به پروتون دارد. اما با این وجود، از شکل ۷

انجام شد که توسط آن، ضرایب وزنی مناسبی برای تولید SOBP با یکنواختی مناسب محاسبه می‌شود. این روش عددی می‌تواند برای هر پرتو یونی از هر نوع در هادرون تراپی به کار گرفته شود. هموار بودن SOBP های تولید شده با این روش، عموماً بسیار خوب بود. این روش، برای طراحی پروفایل SOBP برای فیزیکی می‌تواند به کار گرفته شود. همچنین برای طراحی پروفایل‌های دوز بیولوژیکی، حتی با وجود مقادیر مختلف RBE در نقاط مختلف نیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

در این مطالعه، برای تعیین RBE در ناحیه SOBP، مدل LQ را بر اساس دیتای تجربی مقالات به کار بردیم. به‌طور کلی، مقدار RBE، وابسته به مقدار LET است که بنابراین یک وابستگی مکانی برای ایجاد می‌کند. مطالعه شبیه‌سازی، بر به دست آوردن پاسخ فانتوم آب به پرتو یونی متمرکز بود. پروفایل دوز عمقی در جهت طولی، برای ۲۵ انرژی مختلف برای اکسیژن و ۱۲ انرژی مختلف برای پروتون، متناظر با 3 سانتی‌متر برای پهنای SOBP از کد Geant4 به دست آمد. اگر یک SOBP بیولوژیکی مناسب در ناحیه هدف تولید شود، فاکتورهای وزنی که بر اساس محاسبات ماتریسی به دست آمدند می‌توانند ایجاد یکنواختی بسیار مناسب برای SOBP بیولوژیکی کنند.

مقایسه نمودارهای حاصل از تابش اکسیژن و پروتون، نشان می‌دهد که در ناحیه SOBP، به ازای تابش‌های یکسان دوز بیولوژیکی، تابش اکسیژن برای کشتن سلول، انتخاب مرجحی نسبت به پروتون است. اما برای بافت‌های سالم اطراف ناحیه هدف، پروتون با دارا بودن سطح تراز بقای سلولی بیشتر، انتخاب مناسب‌تری است. برای نوعی بهینه‌سازی در مقدار دوز بیولوژیکی رسیده به بافت تومور صورت پذیرد که در این حالت، بافت تومور، کمترین سطح بقای سلول، و بافت‌های اطراف، بیشترین مقدار را داشته باشد. البته می‌توان به میدان‌های ترکیبی حاصل از تابش هر دو نوع یون نیز پرداخت تا این بهینه‌سازی در شرایط مطلوب‌تری صورت پذیرد.

نتایج حاصل از این پژوهش را می‌توان سازگار با پژوهش‌های دیگران دانست. در تحقیق توماسینو (۹) که یافته‌های کلی پژوهش‌های پیشین در آن مقایسه



شکل ۹- مقایسه تراز بقای سلولی در تابش اکسیژن به ۴ نوع رده سلولی سرطان کبد

۴ نوع رده سلولی HepG2، Hep3B، HUH7 و PLC که مقادیر متناظر  $\alpha$  و  $\beta$  مربوط به آن‌ها در جدول ۱ ارائه شد، رسم شده است. مقادیر مختلف این دو پارامتر تجربی، مقادیر مختلفی برای RBE، و بنابراین برای دوز بیولوژیکی ایجاد می‌کند. در صورت عدم وجود داده‌های تجربی بیشتر، چنانچه در معادله (۴) مطرح شد، از متوسط مقدار RBE برای این ۴ نوع رده سلولی استفاده می‌شود. در شکل ۹ نیز، منحنی تراز بقای سلول در تابش اکسیژن، برای این ۴ نوع رده سلولی سرطان کبد، رسم شده است.

### بحث و نتیجه‌گیری

در این پروژه، چندین پرتو پروتونی و اکسیژنی با طیف انرژی مشخص برای ایجاد یک قله براگ گسترش یافته با پهنای مشخص، با استفاده از کد محاسباتی Geant4 شبیه‌سازی شدند. دوز جذبی فیزیکی این پرتوها در فانتوم آب محاسبه گردیده است.

پرتو اکسیژن، به عنوان تابش با LET زیاد طبقه‌بندی شده است و در کشتن سلول، دارای نقش مؤثرتری نسبت به پروتون و فوتون است. بنابراین مفهوم RBE یکی از موضوعات مهم در تعیین دوز بیولوژیکی ماده هدف است. SOBP فیزیکی توسط همپوشانی چندین پروفایل دوز عمقی ایجاد می‌شود. برای دستیابی به یکنواختی مناسب در SOBP، فاکتورهای وزنی مناسب باید برای هر پروفایل دوز عمقی بکار رود.

در این پروژه، طراحی یک روش عددی بر اساس ترکیبی از محاسبات مونت کارلو و محاسبات ماتریسی

3. Kantemiris I, Karaiskos P, Papagiannis P, Angelopoulos A. Dose and dose averaged LET comparison of (1)H, (4)He, (6)Li (8)Be, (1)(0)B, (1)(2)C, (1)(4)N, and (1)(6)O ion beams forming a spread-out Bragg peak. *Med Phys*; 2011. 38: 6585-1.

4. Pshenichnov I, Mishustin I, Greiner W. Comparative study of depth-dose distributions for beams of light and heavy nuclei in tissue-like media. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*; 2008. 266:1094-8.

5. Romano F, Cirrone GA, Cuttone G, Rosa FD, Mazzaglia SE, Petrovic I, et al. A Monte Carlo study for the calculation of the average linear energy transfer (LET) distributions for a clinical proton beam line and a radiobiological carbon ion beam line. *Phy Med Bio*; 2014. 59: 2863-82.

6. Tessonnier T, Mairani A, Chen W, Sala P, Cerutti F, Ferrari A, et al. Proton and helium ion radiotherapy for meningioma tumors: a Monte Carlo-based treatment planning comparison. *Rad Oncol*; 2018. 3:12-7.

7. Fuchs H, Strobele J, Schreiner T, Hirtl A, Georg D. A pencil beam algorithm for helium ion beam therapy. *Med Phys*; 2012. 39:6726-37.

8. Kurz C, Mairani A, Parodi K. First experimental-based characterization of oxygen ion beam depth dose distributions at the Heidelberg Ion-Beam Therapy Center. *Phys Med Biol*; 2012. 57:5017-34.

9. Tommasino F, Scifoni E, Durante M. New ions for therapy. *Int J Particle Ther*; 2015. 428-38.

10. Mortazavi SMJ, Hosseini SMA, Jia SB, Mahdavi SR, Mehdizadeh AR. A scientific review on hadron therapy. *Razi J Med Sci*; 2017. 23:52-67.

11. Bortfeld T, Schlegel W. An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams. *Phy Med Bio*; 1996. 41:1331-9.

12. Rezaee L. Design of spread-out Bragg peaks in hadron therapy with oxygen ions. *Rep Prac Oncol Rad*; 2018. 23:433-41.

13. Schultheiss TE, Zagars GK, Peters LJ. An explanatory hypothesis for early-and late-effect parameter values in the LQ model. *Radiother Oncol*; 1987. 9:241.

14. Kramer M, Scholz M. The increased biological effectiveness of heavy charged particles: from radiobiology to treatment planning. *Phy Med Bio*; 2000. 45:3319.

15. Habermehl D, Ilcic K, Dehne S, Rieken S, Orschieid L, Brons S, et al. The relative biological effectiveness for carbon and oxygen ion beams using the raster-scanning technique in hepatocellular carcinoma cell lines. *Plos One*; 2014. 9:113591.

16. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear

شده است، نتایج نشان می‌دهد که ذرات با بارهای میانی نظیر هلیوم و لیتیوم، حساسیت فیزیکی قوی‌تری را در مقایسه با پروتون‌ها نشان می‌دهد، درحالی‌که اثر بیولوژیکی کمتری در مقابل کربن دارا هستند. این جنبه اخیر، به معنای بهینه‌سازی بیولوژیکی با حساسیت کم از درمان‌های با ذرات باردار است که هنوز اثر بیشتری نسبت به پروتون‌ها در کشتن سلول‌های سرطانی دارند. به‌علاوه، از جنبه انتقال خطی انرژی آن‌ها، که دارای مقادیری بیشتر از پروتون است، یون‌های سنگین‌تر، نظیر اکسیژن، جذاب‌تر هستند. بدیهی است که این نتایج، همسو با نتایج حاصل از پژوهش حاضر است.

پارامترهای تجربی  $\alpha$  و  $\beta$ ، به‌طور مؤثری در مقدار دوز بیولوژیکی رسیده به بافت و نیز سطح تراز بقای سلولی مؤثر هستند. بنابراین وجود جداول غنی از داده‌های تجربی برای یون‌های سنگین‌تر از اکسیژن، می‌تواند نقش بسزایی در بالا بردن کیفیت نمودارها و سیستم‌های طراحی درمان داشته باشد.

پتانسیل‌ها و نقاط بالقوه هر نوع یون، و نیز محدودیت‌های انواع ذرات، طبق حساسیت‌های مختلف فیزیکی و بیولوژیکی شناخته شده از آن‌ها، باعث می‌شود که درمان‌های ترکیبی از یون‌های مختلف یک گزینه مطرح باشد. یون‌های جدید می‌توانند دستورالعمل‌های جدیدی در درمان سرطان باشند، اما می‌تواند به عنوان یک گزینه نیز برای درمان بیماری‌های خاص غیر سرطانی بررسی شود (۲۷). با این وجود، به کارگیری یون‌ها در درمان سرطان، هنوز دارای پیچیدگی‌های تکنیکی و کلینیکی است و کمبود اطلاعات و داده‌های تجربی برای انواع مختلف یون‌های سنگین، عدم قطعیت بیوفیزیکی را در طراحی درمان قطعی، در مقایسه با فوتون‌ها باعث می‌شود.

## References

1. Loeffler JS, Durante M. Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*; 2013. 10:411-24.
2. Kempe I, Gudowska I, Brahme A. Depth absorbed dose and LET distributions of therapeutic 1H, 4He, 7Li, and 12C beams. *Med Phys*; 2007. 34:183-92.

- energy transfer. *Phy Med Bio*; 2014. 59:419.
17. Agostinelli S, Allison J, Amako K. Geant4—a simulation toolkit. *Nucl Instr Meth Phys Res A*; 2003. 506:250-303.
18. Zirkle RE, Marchbank DF, Kuck KD. Exponential and sigmoid survival curves resulting from alpha and X irradiation of aspergillus spores. *J Cellular Com Physiol*; 1952. 39:75.
19. Grzanka L. Modelling beam transport and biological effectiveness develop treatment planning for ion beam radiotherapy. PhD Thesis. 2013.
20. Scholz M, Kellerer AM, Kraft-Weyrather W, Kraft G. Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. The model and its approximation, *Radiat Environ Biophys*; 1997. 36:59.
21. Kelley MR. DNA repair in cancer therapy: molecular targets and clinical applications. Amsterdam: Academic Press; 2012.
22. Tessonier T. Treatment of low-grade meningiomas with protons and helium ions. PhD Thesis. 2017.
23. Yuki K, Kanematsu N, Kanai T, Matsufuji N. Biological dose calculation with Monte Carlo physics simulation for heavy-ion radiotherapy. *Phy Med Bio*; 2006. 51:467-75.
24. Hosseini MA, Jia SB, Ebrahimi-Loushab M. Analysis of relative biological effectiveness of proton beams and isoeffective dose profiles using Geant4. *J Biomed Phys Eng*; 2017. 7:95-100.
25. Jette D, Chen W. Creating a spread-out Bragg peak in proton beams. *Phy Med Bio*; 2011. 56:131-8.
26. Słonina D, Biesaga B, Swakoń J, Kabat D, Grzanka L, Ptaszkiewicz M, et al. Relative biological effectiveness of the 60-MeV therapeutic proton beam at the Institute of Nuclear Physics (IFJ PAN) in Kraków, Poland. *Radiat Environ Biophys*; 2014. 53:745.
27. Bert C, Engenhardt-Cabillic R, Durante M. Particle therapy for noncancer diseases. *Med Phy*; 2012. 39:1716-27.