



# ارزیابی میکروذیتمتری کمیت‌های فیزیکی و بیولوژیکی حاصل از انتقال انرژی خطی در پروتون‌درمانی با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو

حسین تقی‌پور<sup>۱</sup> (MSc)\*، سید محمد متولی<sup>۱</sup> (PhD)\*، پیوند طاهرپرور<sup>۲</sup> (PhD)

<sup>۱</sup> گروه فیزیک هسته‌ای، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

<sup>۲</sup> گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۸/۲۰ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۷)

## چکیده

زمینه: در پروتون‌درمانی، نه تنها توزیع دُز جذب شده فیزیکی، بلکه توزیع دُز بیولوژیکی نیز باید در نظر گرفته شود. در این راستا، مدل‌های پدیدارشناسی و مدل‌های بیوفیزیکی همچون مدل جنبشی میکروذیتمتری برای محاسبات دُز بیولوژیکی توسعه پیدا کرده‌اند. مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقایسه‌هایی بین بخش خطی منحنی بقای سلولی ( $\alpha$ ) و پارامتر دُز به ازای ۱۰ درصد کسر بقای سلولی ( $D_{10}$ )، محاسبه شده با استفاده از مدل‌های پدیدارشناسی و مدل بیوفیزیکی بر حسب تابعی از انتقال انرژی خطی (LET) و انرژی جنبشی پرتو پروتونی همچنین داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده، به منظور تعیین دقیق‌ترین مدل برای رده سلولی همستر چینی V79، انجام گرفته است. علاوه بر این، دُز بیولوژیکی محاسبه شده با استفاده از چندین مدل پدیدارشناسی و مدل جنبشی میکروذیتمتری بر حسب تابعی از عمق در فانتوم آبی نشان داده شده است.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که مقادیر پارامترهای  $\alpha$  و  $D_{10}$  پرتوهای پروتونی محاسبه شده با استفاده از مدل جنبشی میکروذیتمتری نسبت به مقادیر محاسبه شده با استفاده از مدل‌های پدیدارشناسی در انطباق بهتری با نتایج بیولوژیکی تابش قرار دارند. از سوی دیگر، از میان مدل‌های پدیدارشناسی، نتایج محاسباتی مدل مک‌نامارا نسبت به سایر مدل‌های پدیدارشناسی در توافق بهتری با نتایج تجربی قرار دارد. نتیجه‌گیری: از آنجایی که مدل جنبشی میکروذیتمتری می‌تواند به خوبی توزیع دُز بیولوژیکی پرتوهای پروتونی را با نوآوری و تغییرات مستمر پیش‌بینی کند، اهمیت به کارگیری مدل صحیح در سیستم طراحی درمان نمایان می‌گردد.

واژگان کلیدی: پروتون‌درمانی، مدل‌های پدیدارشناسی، مدل‌های بیوفیزیکی، سیستم طراحی درمان، دُز بیولوژیکی

## مقدمه

پروتون‌درمانی یکی از مهم‌ترین روش‌ها در درمان بیماری سرطان محسوب می‌شود، که امکان واگذاری بیشینه انرژی در ناحیه هدف (حجم تومور) را فراهم می‌کند، در حالی که انرژی کمتری از تابش به بافت سالم اطراف ناحیه هدف می‌رسد (۳-۱). در مقایسه با پروتون‌درمانی‌های مرسوم (فوتون‌درمانی و الکترون‌درمانی)، پروتون‌درمانی دارای اثربخشی بیولوژیکی نسبی (RBE)<sup>۱</sup> بیش‌تری است، که حاکی از بین‌رفتن سلول‌های سرطانی بیش‌تر، تحت واگذاری همان مقدار دُز فیزیکی می‌باشد (۶-۴). همین امر سبب افزایش تعداد مراکز پروتون‌درمانی در سراسر جهان و به تبع آن؛ درمان سالانه تعداد زیادی از بیماران با استفاده از این روش درمانی، شده است (۴). اثربخشی بیولوژیکی نسبی هر تابش به شکل نسبت دُز تابش مرجع (پرتوهای کبالت-۶۰ و یا پرتوهای ایکس با انرژی ۲۵۰kVp) به دُز پرتو تابشی مورد نظر برای ایجاد یک اثر بیولوژیکی یکسان بیان می‌گردد (۷). محاسبات RBE به پارامترهای مختلفی همچون سطح دُز، انتقال انرژی خطی (LET)<sup>۲</sup>، گونه‌های یونی، نوع رده سلولی و غیره بستگی دارد (۸ و ۹). به طور کلی، برای ارزیابی و محاسبه کمیت RBE و دُز بیولوژیکی، از مدل‌های پدیدارشناسی و مدل‌های بیوفیزیکی بهره گرفته می‌شود (۹). مدل‌های پدیدارشناسی بر مبنای بهره‌گیری از تعداد محدوده از داده‌های آزمایشگاهی RBE توسعه داده شده‌اند. از نمونه مدل‌های پدیدارشناسی که در این

مطالعه برای محاسبه و ارزیابی RBE مورد استفاده قرار می‌گیرند، مدل ویلکنز<sup>۳</sup> (۱۰)، مدل ودنبرگ<sup>۴</sup> (۱۱)، مدل کارابه<sup>۵</sup> (۱۲) و مدل مک نامارا<sup>۶</sup> (۱۳) هستند. مدل‌های بیوفیزیکی همچون مدل جنبشی میکروذیمتری (MKM)<sup>۷</sup> (۱۴ و ۱۵) بر مبنای رویدادهای واگذاری انرژی که به واسطه هر ذره منفرد در داخل هسته‌های سلولی حادث می‌شود، تشریح می‌گردند (۱۴). نسخه اصلی مدل جنبشی میکروذیمتری، هسته‌های سلولی را به نواحی زیرسلولی کوچک‌تری به نام دامین<sup>۸</sup> تقسیم‌بندی می‌کند و کسر بقا سلولی با در نظر گرفتن یک رابطه خطی-درجه دوم (LQ)<sup>۹</sup> بین میزان دُز جذبی در دامین‌ها و رویدادهایی که منجر به مرگ سلول می‌شوند، محاسبه می‌شود (۱۵ و ۱۶). در سیستم طراحی درمان، روابط مدل MKM از طریق اصلاح کردن اثر اشباع، به دلیل محاسبه مرگ سلولی بیش از حد، ارتقا و بهبود پیدا کرده است (۱۷). در صورت حضور یک میدان تابشی متشکل از پرتوهایی با شدت‌های مختلف، روشی کاربردی برای ارزیابی RBE با استفاده از مدل MKM ارائه گردیده است (۱۴). در فرضیات نظری مدل MKM، رخداد آسیب‌های اولیه DNA مستقل از نوع تابش است (۱۴). در همین راستا، در مدل جنبشی میکروذیمتری اصلاح شده (MMKM) این وابستگی به LET در روابط مدل پیاده‌سازی گردیده است (۱۸).

در این پژوهش قصد داریم، به ارزیابی و مقایسه پارامترهای  $\alpha$  (ضریب خطی منحنی بقای سلول‌های تابش دیده مبتنی بر مدل LQ) و  $D_{10}$  (میزان دُز جذب شده در

1 Relative Biological Effectiveness

2 Linear Energy Transfer

3 Wilkens Model

4 Wedenberg Model

5 Carabe Model

6 McNamara Model

7 Microdosimetric Kinetic Model

8 Domain

9 Linear-Quadratic

$$D_{io} = \frac{\sqrt{\alpha_x^2 + 4\beta_x D_p (\alpha_p + \beta_p D_p)} - \alpha_x}{2\beta_x} \quad (1)$$

که در رابطه بالا،  $D_p$  دُز جذبی ناشی از پرتو پروتونی و  $\beta_x$ ،  $\alpha_x$  پارامتر بافت مربوط به تابش مرجع و  $\beta_p$ ،  $\alpha_p$  پارامتر مربوط به تابش پرتو پروتونی است (۱۰). در این مدل، پارامترهای تابش مرجع ( $\beta_x$  و  $\alpha_x$ ) با توجه به استفاده از تابش کبالت-۶۰ و بهره‌گیری از سلول‌های V79، دارای مقدار مشخصی است (۱۰). در این مدل،  $\alpha_p$  با فرض یک رابطه خطی با  $LET_D$  (LET میانگین دُز)، تشریح می‌گردد (۷). در این مدل با نادیده گرفتن تغییرات کمیت  $\beta_p$  بر حسب LET، برخلاف نتایج آزمایشگاهی، مقدار این پارامتر ثابت و برابر با  $\beta_x$  است (۱۰).

#### مدل ودنبرگ

در این مدل، روشی برای ارزیابی RBE پروتون با هدف کمینه کردن فرضیاتی که منجر به ساده‌سازی مدل می‌شود، با بهره‌گیری از نتایج تجربی، توسط ودنبرگ (Wedenberg) مطرح گردیده است (۱۱). هر چند که در این مدل وابستگی پارامتر  $\alpha_p$  به نوع رده سلولی در نظر گرفته شده است، اما همانند مدل ویلکنز اختلاف زیادی بین محاسبات مدل و داده‌های آزمایشگاهی در LET‌های بالا وجود دارد (۱۱). در این مدل، از رابطه زیر برای  $\alpha_p$  استفاده می‌شود (۷ و ۱۱).

$$\frac{\alpha_p}{\alpha_x} = 1 + qL / \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x \quad (2)$$

در این رابطه،  $q$  از طریق رابطه ۲ و برازش بیشینه با نتایج تجربی مربوط به تابش مرجع محاسبه می‌گردد (۱۱). در این مدل نیز ارتباطی بین  $\beta_p$  و LET پرتوهای پروتونی در نظر گرفته نشده است و مقدار این کمیت برابر با  $\beta_x$  است (۱۱).

ناحیه توموری (حجم هدف) به طوری که باعث مرگ ۹۰ درصد از سلول‌های توموری گردد) محاسبه شده با استفاده از چهار مدل از مدل‌های پدیدارشناسی و مدل جنبشی میکروذیمتری بر حسب تابعی از LET و انرژی جنبشی پرتوهای پروتونی و همچنین داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده برای پرتوهای پروتونی، به منظور بررسی و تعیین دقیق‌ترین مدل محاسبه کمیت‌های بیولوژیکی در استفاده از رده سلولی V79، پردازیم. علاوه بر این، توزیع دُز بیولوژیکی محاسبه شده با استفاده از چهار مدل از مدل‌های پدیدارشناسی و مدل جنبشی میکروذیمتری بر حسب تابعی از عمق یک فانتوم از جنس آب مورد تجزیه و تحلیل واقع شده است.

#### مواد و روش‌ها

این پژوهش با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه مازندران با کد ۰۳۴.۰۳۴.۱۴۰۲ IR.UMZ.REC انجام شده است. مفهوم تئوری و فرمول ریاضیاتی مدل‌های پدیدارشناسی و مدل MKM برای محاسبه و پیش‌بینی توزیع دُز بیولوژیکی و کسر بقای سلولی بعد از تابش یون با جزئیات کامل و دقیق در مقالاتی که به همین منظور انجام گشته است، تشریح گردیده است. در نتیجه روند محاسباتی مدل‌ها در این مطالعه به‌طور مختصر بیان گردیده است.

#### مدل ویلکنز

در این مدل، روشی برای ارزیابی و محاسبه RBE در بهره‌گیری از رده سلولی V79، توسط ویلکنز (Wilkins) و همکاران مطرح گردیده است (۱۰). در مدل ویلکنز، از رابطه زیر برای محاسبه تغییرات دُز بیولوژیکی درون بافت استفاده می‌شود (۱۰).

## مدل کارابه و مک‌نامارا

در مدل‌های کارابه و مک‌نامارا، محاسبه توزیع دُز بیولوژیکی در عمق بافت به صورت زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳).

$$D_{bio} = \frac{1}{2} \left( \sqrt{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 + 4D \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x RBE_{\max} + 4RBE_{\min}^2 D^2} - \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right) \quad (۳)$$

در این رابطه،  $D$  دُز فیزیکی واگذار شده توسط پرتو پروتونی و  $RBE_{\min}$  و  $RBE_{\max}$  بیانگر حد بالا و پایین RBE می‌باشند، که محاسبه این کمیت‌ها در مطالعاتی که به همین منظور انجام گردیده است، نشان داده شده است (۱۲ و ۱۳).

## مدل جنبشی میکروذیمتری

در مدل میکروذیمتری (که برای ارائه توصیف کمی از اثرات بیولوژیکی پرتوهای یونیزان مورد استفاده قرار می‌گیرد)، کسر بقای سلولی (SF)، به شکل احتمال صفر بودن تعداد رخدادهای مرگبار سلولی و در قالب رابطه زیر بیان می‌گردد (۱۴).

$$SF = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)] = \exp[-((\alpha_0 + \beta Z_{1D}^*) D + \beta D^2)] \quad (۴)$$

در این رابطه، پارامتر  $\alpha_0$  دارای مقدار ثابت و مشخصی است (۱۹) و پارامتر  $D$  میزان دُز جذبی در بافت می‌باشد و  $Z_{1D}^*$  پارامتر تصحیح اشباع دُز میانگین انرژی ویژه در دامین است که بدین صورت محاسبه می‌گردد (۱۴ و ۲۰).

(۵)

$$Z_{1D}^* = \int_0^\infty \left( \frac{z^2}{z_0^2} \left( 1 - \exp\left(-\frac{z^2}{z_0^2}\right) \right) \right) f_1(z) dz / \int_0^\infty f_1(z) dz$$

در رابطه ۵،  $f_1(z)$  تابع چگالی احتمال انرژی ویژه (z) واگذار شده در ناحیه مورد نظر است و  $Z_0$  ضریب اشباع است، که به شعاع دامین ( $R_d$ ) و شعاع هسته‌های سلولی ( $R_n$ ) وابسته است (۱۴).

توزیع دُز بیولوژیکی در مدل میکروذیمتری به صورت رابطه زیر محاسبه می‌گردد (۲۰).

(۶)

$$D_{bio} = -\frac{\alpha_x}{2\beta_x} + \sqrt{\left( \frac{\alpha_x}{2\beta_x} \right)^2 + \frac{(\alpha_0 + \beta Z_{1D}^*) D + \beta D^2}{\beta_x}}$$

در رابطه ۶، پارامترهای  $\alpha_x$  و  $\beta_x$  مربوط به تابش مرجع می‌باشند، که این پارامترها دارای مقادیر ثابت و مشخصی می‌باشند (۱۴ و ۲۰). کمیت  $D_{10}$  در مدل میکروذیمتری به صورت رابطه زیر محاسبه می‌گردد (۲۰).

(۷)

$$D_{10} = \left[ -(\alpha_0 + \beta Z_{1D}^*) + \sqrt{(\alpha_0 + \beta Z_{1D}^*)^2 - 4\beta \ln 0.1} \right] / 2\beta$$

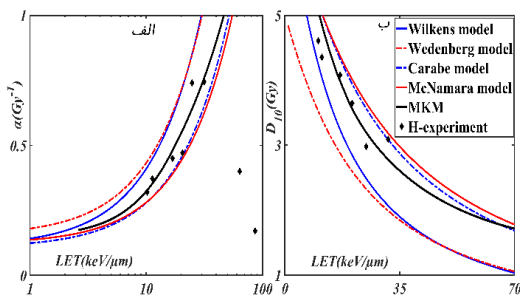
در این مطالعه، داده‌های آزمایشگاهی که برای گزارش مقدار پارامترهای  $\alpha$  و  $D_{10}$  بر حسب انرژی جنبشی و LET یون هیدروژن در استفاده از رده سلولی V79 به منظور بررسی و تعیین دقیق‌ترین مدل محاسبه کمیت‌های بیولوژیکی مورد استفاده قرار می‌گیرد، در مراجع (۲۱ و ۲۲) گزارش شده‌اند.

### شبیه‌سازی مونت کارلو جهت ایجاد توزیع دُز پیک براگ گسترده شده

به منظور پوشش کامل حجم هدف (ناحیه تومور)، باید قله براگ پهنایی به اندازه ابعاد تومور در بافت داشته باشد. قله براگ گسترش یافته (SOBP)<sup>۱۰</sup> با هدف پوشش حجم هدف، با استفاده از مدولاسیون پرتو

<sup>10</sup> Spread-out Bragg Peak

میکرودمتری بر حسب تابعی از LET پرتو پروتونی، همراه با داده‌های تجربی مربوط به رده سلولی V79 به ترتیب در شکل‌های (۱-الف) و (۱-ب) به نمایش درآمده است.



شکل ۱) مقایسه نتایج پارامتر  $\alpha$  و  $D_{10}$  محاسبه شده برحسب انتقال خطی انرژی با استفاده از مدل‌های پدیدارشناسی و مدل بیوفیزیکی در مقایسه با داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده (۲۱ و ۲۲) یون هیدروژن  
 Fig 1) Comparison of values of  $\alpha$  and  $D_{10}$  parameters calculated using phenomenological and biophysical models and published experimental data of hydrogen ion (21, 22), as a function of linear energy transfer

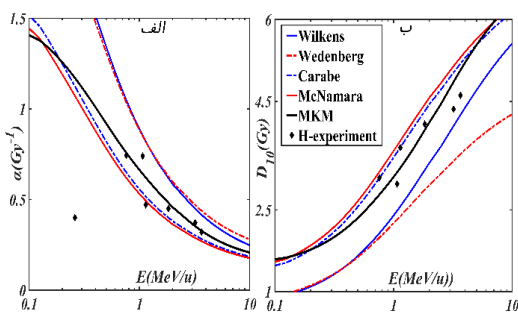
همانطور که در این شکل به وضوح نمایان است، نتایج محاسبات پارامتر  $\alpha$  و  $D_{10}$  یون هیدروژن به دست آمده توسط مدل میکرودمتری در مقایسه با تمام مدل‌های پدیدارشناسی در تطابق بهتری با داده آزمایشگاهی منتشر شده، در استفاده از رده سلولی V79 می‌باشد. در همین رابطه، کمیت خطای میانگین مربعات با مقایسه بین نتایج مدل و داده‌های آزمایشگاهی می‌تواند به یافتن دقیق‌ترین مدل کمک نماید. خطای میانگین مربعات بین پارامتر  $\alpha/D_{10}$  به دست آمده با استفاده از مدل میکرودمتری و داده‌های آزمایشگاهی و همچنین مقدار این کمیت برای چهار مدل از مدل‌های پدیدارشناسی، در جدول ۱ گزارش شده است.

پروتونی ایجاد می‌شود. در این مطالعه، از کد مونت کارلو GATE برای شبیه‌سازی توزیع SOBP در فانتوم آبی، از طریق انتقال پرتو پروتونی به حجم هدف استفاده شده است. در این مطالعه، طول ناحیه SOBP، ۶۰ میلی‌متر می‌باشد و از مجموعه‌ای از پرتوهای پروتونی با انرژی بین ۱۳۰ تا ۱۶۴ MeV با شدت وزنی معین و منحصر به فرد (روش Bortfeld (۲۳)) استفاده شده است. تعداد ذرات اولیه شبیه‌سازی شده طوری انتخاب شده است که خطای محاسبات زیر ۲ درصد باشد. در این شبیه‌سازی تعداد پرتون‌های اولیه ۵۰۰ میلیون ذره می‌باشد. در این شبیه‌سازی از مدل فیزیکی QGSP\_BIC\_EMY بهره گرفته شده است. در مدل QGSP، برهمکنش‌های هادرونی بین نوکلئون‌ها و BIC، برهمکنش‌های ناکشسان بین یون‌ها و برهمکنش‌های الکترومغناطیسی بین همه ذرات شبیه‌سازی می‌کند. برد Cut-off نیز برای تمامی ذرات ۰/۱ میلی‌متر تعریف گشت. فانتوم شبیه‌سازی شده مکعبی شکل و از جنس آب با ابعاد ۲۰۰×۲۰۰×۴۰۰ میلی‌متر مکعب به وکسل‌هایی با عرض یک میلی‌متر در جهت محور عبوری پرتو پروتونی تقسیم‌بندی شده است و داده‌های مربوط به دُز، LET و توزیع رویدادهای واگذاری انرژی انواع یون‌های مختلف ایجاد شده، در این بازه‌ها گزارش و ثبت می‌گردد. با استفاده از کد مونت کارلو GATE، باریکه پروتونی استوانه‌ای شکل با شعاع ۲۵ میلی‌متر با توزیع انرژی یکنواخت، در راستای عمود بر محور پرتوهای پروتونی تعریف شده است (۱۸).

### یافته‌ها

مشخصات پارامتر  $\alpha$  و  $D_{10}$  محاسبه شده با استفاده از مدل‌های پدیدارشناسی در مقایسه با مدل

به مدل جنبشی میکروذیتمتری و بیشترین انحراف از نتایج آزمایشگاهی به مدل ویلکنز اختصاص پیدا کند، که این مهم در شکل (۲-الف) کاملاً نمایان است.



شکل ۲) مقایسه نتایج پارامتر  $\alpha$  و  $D_{10}$  محاسبه شده برحسب انرژی جنبشی پروتون‌تونی با استفاده از مدل‌های پدیدارشناسی و مدل بیوفیزیکی در مقایسه با داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده (۲۱ و ۲۲) یون هیدروژن

Fig 2) Comparison of values of  $\alpha$  and  $D_{10}$  parameters calculated using phenomenological and biophysical models and published experimental data of hydrogen ion (21, 22), as a function of kinetic energy

در جدول ۲، مقدار خطای میانگین مربعات بین مدل‌های محاسبه پارامتر  $\alpha / D_{10}$  و داده‌های آزمایشگاهی پروتون‌تونی گزارش شده است. با توجه به جدول ۲، کمترین مقدار کمیت خطای میانگین مربعات به ترتیب در مدل‌های میکروذیتمتری و مدل مک‌نامارا محاسبه شده است.

جدول ۲) مقایسه محاسبات خطای میانگین مربعات مقدار پارامترهای $\alpha$ و $D_{10}$ برحسب تابعی از انرژی جنبشی یون هیدروژن		
نوع مدل	خطای میانگین مربعات پارامتر $\alpha$	خطای میانگین مربعات پارامتر $D_{10}$
مدل ویلکنز	۰/۳۴۶۲	۳/۴۱۶۰
مدل ودنبرگ	۰/۳۲۰۸	۳/۸۷۷۵
مدل کارابه	۰/۰۸۳۸	۲/۲۲۹۴
مدل مک‌نامارا	۰/۰۷۶۳	۲/۲۲۰۴
مدل جنبشی میکروذیتمتری	۰/۰۶۰۱	۱/۵۰۸۲

رفتار مدل کارابه در محاسبه و تخمین پارامتر  $D_{10}$  بر حسب تابعی از انرژی جنبشی پروتون‌تونی تا حد زیادی

جدول ۱) مقایسه محاسبات خطای میانگین مربعات مقدار پارامترهای  $\alpha$  و  $D_{10}$  برحسب تابعی از انتقال خطی انرژی یون هیدروژن

نوع مدل	خطای میانگین مربعات پارامتر $\alpha$	خطای میانگین مربعات پارامتر $D_{10}$
مدل ویلکنز	۱/۱۴۳۶	۳/۴۴۷۹
مدل ودنبرگ	۱/۰۴۸۲	۳/۹۰۹۸
مدل کارابه	۰/۳۴۴۷	۲/۳۷۶۸
مدل مک‌نامارا	۰/۲۹۹۴	۲/۲۹۴۰
مدل جنبشی میکروذیتمتری	۰/۲۰۰۴	۱/۵۶۳۷

با توجه به جدول ۱، کم‌ترین مقدار کمیت خطای میانگین مربعات به مدل جنبشی میکروذیتمتری تعلق دارد، که نشان‌دهنده انطباق بهتر این مدل با نتایج آزمایشگاهی در پروتون‌درمانی می‌باشد. با توجه به جدول ۱، بیش‌ترین مقدار کمیت خطای میانگین مربعات در مدل‌های ویلکنز و ودنبرگ مشاهده می‌شود، که به معنای بیشینه انحراف این مدل از نتایج آزمایشگاهی در میان مدل‌ها در پروتون‌درمانی می‌باشد. از میان مدل‌های پدیدارشناسی که برای محاسبات پارامتر  $\alpha$  مورد استفاده قرار گرفته است، مدل مک‌نامارا دارای بهترین تخمین از این کمیت می‌باشد. از میان مدل‌هایی که در شکل (۱-ب) برای نمایش مقادیر پارامتر  $D_{10}$  ترسیم شده است، مقادیر پارامتر  $D_{10}$  محاسبه شده با استفاده از مدل کارابه به نتایج محاسبه شده با استفاده مدل مک‌نامارا نزدیک است.

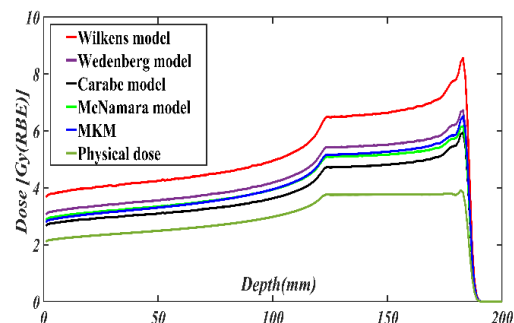
در شکل‌های (۲-الف) و (۲-ب)، مشخصات پارامترهای  $\alpha$  و  $D_{10}$  محاسبه شده برحسب تابعی از انرژی جنبشی یون هیدروژن، با استفاده چهار مدل پدیدارشناسی در مقایسه با مدل میکروذیتمتری، همراه با داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده (۲۱ و ۲۲) مربوط به رده سلولی V79 نشان داده شده است. با توجه به نتایجی که از شکل (۱-الف) حاصل گردیده است، انتظار می‌رفت که بیشترین دقت در محاسبه پارامتر  $\alpha$

### بحث

مدل‌های پدیدارشناسی در جهت مشخص کردن رابطه بین دُز بیولوژیکی و LET توسعه پیدا کرده‌اند (۱۰). این مدل‌ها وابستگی دُز بیولوژیکی به LET را به پارامترهای خطی ( $\alpha$ ) و درجه دوم ( $\beta$ ) مدل نسبت می‌دهند (۱۲ و ۱۳). اگرچه کمیت LET برای تخمین دُز بیولوژیکی مفید می‌باشد، اما این مفهوم حاوی برخی محدودیت‌ها است. از جمله اینکه، LET انرژی از دست رفته را به جای انرژی منتقل شده توسط ذره به ناحیه مشخص درون بافت در نظر می‌گیرد، جنبه‌ای که تنها در مقیاس میکروسکوپی قابل ارزیابی است (۲۰). بنابراین، LET یک مفهوم ماکروسکوپی است، که ماهیت تصادفی رویدادهای واگذاری انرژی ذرات را در نظر نمی‌گیرد. با در نظر گرفتن این مفهوم، مقدار واقعی انرژی منتقل شده توسط ذره به بافت اندازه‌گیری نمی‌شود؛ اثری که با نام انرژی هدر رفته<sup>۱۱</sup> تعریف می‌گردد (۹). انرژی هدر رفته برای پرتوهای پروتونی با شار متفاوت ولی LET یکسان و همچنین برای یون‌های مختلف با LET یکسان، متفاوت است؛ که در اثربخشی بیولوژیکی متفاوت منعکس می‌گردد. تئوری میکروذیمیتری برای ارائه توصیفی از چگونگی انتقال انرژی در این مقیاس با اجتناب از محدودیت‌های ذکر شده مفهوم LET، ایجاد شده است. در مدل جنبشی میکروذیمیتری، احتمال مرگ سلولی به توزیع انرژی ویژه (Z) وارد شده به دامین بستگی دارد (۱۵ و ۱۶) و تا زمانی که انرژی ویژه شناخته شده باشد، می‌توان دُز بیولوژیکی برای یک اثر معین را تعیین کرد (۱۸).

در این مطالعه، مقایسه‌ای مابین کمیت‌های بیولوژیکی محاسبه شده با استفاده از مدل‌های مبتنی بر مفهوم LET و مدل میکروذیمیتری انجام گرفته است. در این راستا،

به نتایج به دست آمده توسط مدل مکنامارا نزدیک است، هر چند که با توجه به جدول ۲، مدل مکنامارا با دقت بیشتری به محاسبه این پارامتر نسبت به مدل کارابه با توجه به نتایج آزمایشگاهی منتشر شده، می‌پردازد. در شکل ۳، دُز فیزیکی شبیه‌سازی شده با استفاده از کد GATE، همچنین توزیع دُز بیولوژیکی محاسبه شده با استفاده از مدل‌های پدیدارشناسی و مدل جنبشی میکروذیمیتری در اثر تابش پرتو پروتونی مدوله شده با شدت متغیر بر حسب تابعی از عمق فانتوم آبی به نمایش درآمده است. همانطور که در شکل ۳ نمایان است، بیشترین مقدار در توزیع دُز بیولوژیکی به ترتیب در مدل‌های ویلکنز، ودنبرگ و میکروذیمیتری مشاهده می‌شود و کمترین مقدار توزیع دُز بیولوژیکی به ترتیب در مدل‌های کارابه و مدل مکنامارا محاسبه شده است. محاسبات توزیع دُز بیولوژیکی با استفاده از مدل مکنامارا که نسبت به سایر مدل‌های پدیدارشناسی با دقت بیشتری پارامترهای  $\alpha$  و  $D_{10}$  را محاسبه می‌کند، بیشترین مشابهت به رفتار دُز بیولوژیکی محاسبه شده با استفاده از مدل میکروذیمیتری را داراست، که البته این نتیجه مورد انتظار بود، زیرا با توجه به جدول بعد از مدل میکروذیمیتری، کمترین میزان انحراف از داده‌های آزمایشگاهی مربوط به مدل مکنامارا است.



شکل ۳) توزیع عمقی دُز فیزیکی شبیه‌سازی شده و دُز بیولوژیکی محاسبه شده با استفاده از مدل‌های پدیدارشناسی و مدل بیوفیزیکی در پروتون درمانی

Fig 3) Depth-Distribution of simulated physical dose and biological dose calculated using phenomenological and biophysical models in proton therapy

<sup>11</sup> Straggling Energy

با توجه به نقش کلیدی‌ای که نتایج تجربی در معرفی مدل شاخص برای محاسبه دُز بیولوژیکی ایفا می‌کنند، از داده‌های آزمایشگاهی رده سلولی V79 (۲۱ و ۲۲) بهره گرفته شده است. در وهله نخست؛ نتایج بدست آمده حاکی از تطابق بیشتر مدل جنبشی میکرودمتری نسبت به مدل‌های پدیدارشناسی است، که با توجه به متغیرهای فیزیکی بیشتر دخیل در محاسبات آن (مفاهیم فیزیکی مرتبط با کمیت‌های LET و انرژی ویژه) در پژوهش حاضر به اثبات رسیده است. در این راستا نتایج پژوهش حاضر به نحوی در تطابق با پژوهش‌های ارائه شده در مراجع (۹، ۲۴ و ۲۵) می‌باشد؛ که البته با گستردگی کمتری به مقایسه نتایج پرداخته‌اند.

به عنوان نمونه؛ در مطالعه برتولت (Bertollet) و همکاران (۹)، روند تغییرات کمیت RBE محاسبه شده توسط مدل MK و تنها دو مدل از مدل‌های پدیدارشناسی بر حسب تابعی از دُز جذبی در مقایسه با نتایج تجربی نشان داده شده است. که نتایج آن (در تطابق با پژوهش حاضر)، نشان‌دهنده سازگاری بهتر مدل جنبشی میکرودمتری با داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده نسبت به سایر مدل‌های محاسبه RBE می‌باشد. در واقع؛ عدم در نظر گرفتن ماهیت تصادفی رویدادهای واگذاری انرژی ذرات (محدودیت‌های مفهوم LET) در مدل‌های پدیدارشناسی و از طرف دیگر وابستگی مدل جنبشی میکرودمتری به اندازه دامین (rd) و به دنبال آن تخمین دقیق از میزان مرگ سلولی در مقیاس میکرودمتری، از مهم‌ترین عوامل در انطباق بیشتر نتایج حاصل از مدل جنبشی میکرودمتری نسبت به مدل‌های پدیدارشناسی است. از سوی دیگر در محاسبات مربوط به کمیت‌های دز بیولوژیکی؛ مفهوم دامین به کار گرفته شده در مدل MK، دربرگیرنده‌ی توصیف جامع از فرآیندهای

جراحت DNA سلول و ترمیم آن است (۲۵)، که در مطالعه حاضر نیز از این پارامتر مهم در محاسبات مدل MK بهره برده‌ایم. این مفهوم حاوی یک معنای بیوفیزیکی در چارچوب تمایز بین آسیب بالقوه و قطعی تابش به سلول می‌باشد، که منجر به محاسبه صحیح تعداد رویدادهای مرگ سلولی درون بافت سرطانی می‌گردد. در پژوهش حاضر با پیاده‌سازی مفهوم دامین در روابط مدل MK در جهت محاسبه دقیق توزیع دُز بیولوژیکی (شکل ۳)، نتایج بهبود یافته‌ای در تخمین دز بیولوژیکی حاصل شده است، که در تطابق با نتایج موجود در مرجع (۸) می‌باشد.

در مجموع و با توجه به جداول و نمودارهای ارائه شده می‌توان نتیجه گرفت؛ از میان مدل‌های پدیدارشناسی که برای محاسبه کمیت‌های بیولوژیکی تابش مورد استفاده قرار می‌گیرند، مدل مک‌نامارا دارای تخمین دقیق‌تری می‌باشد، که به نحوی مؤید نتایج به دست آمده در مطالعات موجود در مراجع (۱۳، ۲۶ و ۲۷) است. این مدل (بر پایه مدل LQ و با استفاده از رگرسیون غیرخطی)؛ یکی از مهم‌ترین مدل‌های پدیدارشناسی است، که با استفاده از جامع‌ترین مجموعه داده‌های آزمایشگاهی از ۷۶ گزارش مختلف مربوط به RBE پروتوهای پروتونی به دست آمده است (۱۳ و ۲۶). این در حالی است که دیگر مدل‌های پدیدارشناسی با استفاده از مجموعه نتایج آزمایشگاهی محدود به دست آمده‌اند (۲۶). بنابراین، با توجه به تعداد گزارش‌های تجربی منتشر شده در خصوص RBE پروتون، برتری مدل مک‌نامارا نسبت به سایر مدل‌های مبتنی بر مفهوم LET، مورد انتظار است (۲۶ و ۲۷). به دنبال آن، در نتایج مقاله حاضر شاهد سازگاری روند تغییرات کمیت‌های بیولوژیکی محاسبه شده توسط مدل مک‌نامارا (شکل‌های ۱ و ۲) با نتایج تجربی بقای سلولی نسبت به سایر مدل‌های پدیدارشناسی هستیم.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه، با استفاده از محاسبات مبتنی بر مقایسه با داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده، برتری مدل جنبشی میکروذیمتری نسبت به سایر مدل‌های پدیدارشناسی در سناریوهای طراحی درمان با استفاده از تابش پرتوهای پروتونی نشان داده شد. جدول‌های خطای میانگین مربعات محاسبه شده در این مطالعه تأکید می‌کنند، که استفاده از مدلی که اثرات بیولوژیکی تابش را در مقیاس میکروسکوپی و بر پایه داده‌های تجربی و با جزئیات کامل بررسی می‌کند، در بهبود درمان سرطان، ضروری است. بر همین اساس، می‌توان به اهمیت درستی و دقت مدل جنبشی میکروذیمتری در محاسبات RBE، توزیع دُز بیولوژیکی و کسر بقای سلولی در پروتودرمانی پی برد.

### سپاس و قدردانی

این مقاله از رساله دکتری تخصصی فیزیک هسته‌ای استخراج شده است. این پژوهش تحت حمایت مالی هیچ مؤسسه یا سازمانی نبوده و کاملاً مستقل انجام شده است.

### تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

از سوی دیگر و با تمرکز بر روی انرژی، نتایج نشان می‌دهد که در LETهای پایین‌تر از ۳۰ کیلو الکترون ولت بر میکرومتر یون هیدروژن، نتایج به دست آمده توسط مدل‌های پدیدارشناسی و بیوفیزیکی به داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده در این خصوص (۲۱، ۲۲ و ۲۶)، نزدیک است. در LETهای بالا، مدل‌ها، پیش‌بینی دقیقی از محاسبات دُز بیولوژیکی ندارند، زیرا اهمیت کاربردی کمتری در مقایسه با انرژی‌های استفاده شده در پروتون‌درمانی بالینی دارند (۱۱). در همین راستا، به منظور حل این مشکل و ارائه مدلی برای پیش‌بینی دقیق دُز بیولوژیکی در سراسر محدوده LET پرتو پروتونی، مدل‌های میکروذیمتری اصلاح شده، توسعه داده شده‌اند (۲۸). یکی از مزیت‌های مدل میکروذیمتری اصلاح شده این است که مقدار پارامترهای  $\alpha_0$  و  $\beta$  محاسبه شده توسط این مدل نه تنها ثابت نیست، بلکه تابعی وابسته به کمیت تابش می‌باشند. در نتیجه، در مدل اصلاح شده با توجه به سازوکارهای در نظر گرفته شده، روند تغییر کمیت‌های بیولوژیکی در سراسر محدوده LET یون هیدروژن، منطبق بر داده‌های آزمایشگاهی می‌باشد (۲۸).

مدل جنبشی میکروذیمتری با استفاده از مفهوم گسترده انرژی ویژه میانگین دُز به جای مفهوم ماکروسکوپی LET که در مدل‌های پدیدارشناسی مورد استفاده قرار می‌گیرد، می‌تواند یک مفهوم کاربردی و اساسی برای اصلاح مدل‌های محاسبه دُز بیولوژیکی فراهم کند.

### References:

1. Motevalli SM, Mowlavi AA, Rahmani MA. Monte Carlo Simulation of proton therapy for breast cancer in compressed breast phantom. Iran South Med J 2015; 18(2): 288-295. (Persian) URL: <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-674-en.html>.
2. Pourfallah T, Ahmadi A, Seifi Makrani D, et al. Analysis of hip joint dose in prostate cancer radiation therapy: A dosimetric comparison of

- treatment plans. J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31(197): 123-131. (Persian) doi: [20.1001.1.17359260.1400.31.197.2.2](https://doi.org/10.1001.1.17359260.1400.31.197.2.2).
3. Mirzaie M, Mowlavi AA, Mohammadi S, et al. Absorbed dose calculation from beta and gamma rays of <sup>131</sup>I in ellipsoidal thyroid and other organs of neck with MCNPX code. Iran South Med J 2012; 15(3): 201-208. (Persian)

- URL: <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-335-en.html>.
4. Kase Y, Yamashita W, Matsufuji N, et al. Microdosimetric calculation of relative biological effectiveness for design of therapeutic proton beams. *J Radiat Res* 2013; 54(3): 485-493. doi: [10.1093/jrr/rrs110](https://doi.org/10.1093/jrr/rrs110).
  5. Salim R, Taherparvar P. A Monte Carlo study on the effects of a static uniform magnetic field on micro-scale dosimetry of Auger-emitters using Geant4-DNA. *Radiat Phys Chem* 2022; 195: 110063. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110063>.
  6. Ahmadi M, Motevalli SM, Taherparvar P. Carbon therapy of brain tumors and the effect of phantom compositions on dose calculations using Monte Carlo simulations. *J Nucl Sci Technol* 2022; 42(4): 64-71. (Persian) <https://doi.org/10.24200/nst.2021.1312>.
  7. Taghipour H, Taherparvar P. Comparison of different model predictions on RBE in the proton therapy technique using the GATE code. *Iran J Radiat Saf Meas* 2020; 9(4): 15-24. (Persian) [https://rsm.kashanu.ac.ir/article\\_112327.html?lang=en](https://rsm.kashanu.ac.ir/article_112327.html?lang=en).
  8. Inaniwa T, Kanematsu N, Matsufuji N, et al. Reformulation of a clinical-dose system for carbon-ion radiotherapy treatment planning at the National Institute of Radiological Sciences, Japan. *Phys Med Biol* 2015; 60(8): 3271-3286. doi: [10.1088/0031-9155/60/8/3271](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/3271).
  9. Bertolet A, Cortes-Giraldo MA, Carabe-Fernandez A. Implementation of the microdosimetric kinetic model using analytical microdosimetry in a treatment planning system for proton therapy. *Phys Med* 2021; 81: 69-76. doi: [10.1016/j.ejmp.2020.11.024](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.11.024).
  10. Wilkens JJ, Oelfke U. A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys Med Biol* 2004; 49(13): 2811-2825. doi: [10.1088/0031-9155/49/13/004](https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/13/004).
  11. Wedenberg M, Lind BK, Hardemark B. A model for the relative biological effectiveness of protons: the tissue specific parameter  $\alpha/\beta$  of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes. *Acta Oncol* 2013; 52(3): 580-588. doi: [10.3109/0284186X.2012.705892](https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.705892).
  12. Carabe-Fernandez A, Dale RG, Jones B. 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. *Int J Radiat Biol* 2007; 83(1): 27-39. doi: [10.1080/09553000601087176](https://doi.org/10.1080/09553000601087176).
  13. McNamara AL, Schuemann J, Paganetti H. A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Phys Med Biol* 2015; 60(21): 8399-8416. doi: [10.1088/0031-9155/60/21/8399](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/21/8399).
  14. Inaniwa T, Furukawa T, Kase Y, et al. Treatment planning for a scanned carbon beam with a modified microdosimetric kinetic model. *Phys Med Biol* 2010; 55(22): 6721-6737. doi: [10.1088/0031-9155/55/22/008](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/22/008).
  15. Hawkins RB. A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET. *Radiat Res* 2003; 160(1): 61-69. doi: [10.1667/rr3010](https://doi.org/10.1667/rr3010).
  16. Hawkins RB. A statistical theory of cell killing by radiation of varying linear energy transfer. *Radiat Res* 1994; 140(3): 366-374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7972689/>.
  17. Kase Y, Kanai T, Matsumoto Y, et al. Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams. *Radiat Res* 2006; 166(4): 629-638. doi: [10.1667/RR0536.1](https://doi.org/10.1667/RR0536.1).
  18. Chen Y, Li J, Li C, et al. A modified microdosimetric kinetic model for relative biological effectiveness calculation. *Phys Med Biol* 2017; 63(1): 015008. doi: [10.1088/1361-6560/aa9a68](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa9a68).
  19. Dahle TJ, Magro G, Ytre-Hauge KS, et al. Sensitivity study of the microdosimetric kinetic model parameters for carbon ion radiotherapy. *Phys Med Biol* 2018; 63(22): 225016. doi: [10.1088/1361-6560/aae8b4](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aae8b4).
  20. Magro G, Dahle TJ, Molinelli S, et al. The FLUKA Monte Carlo code coupled with the NIRS approach for clinical dose calculations in carbon ion therapy. *Phys Med Biol* 2017; 62(9): 3814-3827. doi: [10.1088/1361-6560/aa642b](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa642b).

21. Folkard M, Prise KM, Vojnovic B, et al. Inactivation of V79 cells by low-energy protons, deuterons and helium-3 ions. *Int J Radiat Biol* 1996; 69(6): 729-738.  
doi: [10.1080/095530096145472](https://doi.org/10.1080/095530096145472).
22. Belli M, Cera F, Cherubini R, et al. Inactivation and mutation induction in V79 cells by low energy protons: re-evaluation of the results at the LNL facility. *Int J Radiat Biol* 1993; 63(3): 331-337.  
doi: [10.1080/09553009314550441](https://doi.org/10.1080/09553009314550441).
23. Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. *Med Phys* 1997; 24(12): 2024-2033.  
doi: [10.1118/1.598116](https://doi.org/10.1118/1.598116).
24. Kase Y, Kanai T, Matsufuji N, et al. Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation. *Phys Med Biol* 2008; 53(1): 37-59.  
doi: [10.1088/0031-9155/53/1/003](https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/1/003).
25. Inaniwa T, Kanematsu N. Adaptation of stochastic microdosimetric kinetic model for charged-particle therapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2018; 63(9): 095011.  
doi: [10.1088/1361-6560/aabede](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aabede).
26. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol* 2014; 59(22): R419-472.  
doi: [10.1088/0031-9155/59/22/R419](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/22/R419).
27. Abolfath R, Helo Y, Bronk L, et al. Renormalization of radiobiological response functions by energy loss fluctuations and complexities in chromosome aberration induction: deactivation theory for proton therapy from cells to tumor control. *Eur Phys J D* 2019; 73(64): 1-22.  
<https://doi.org/10.1140/epjd/e2019-90263-5>.
28. Taghipour H, Taherparvar P. Development of modified microdosimetric kinetic model for relative biological effectiveness in proton therapy. *Radiat Environ Biophys* 2022; 61(3): 375-390.  
doi: [10.1007/s00411-022-00977-3](https://doi.org/10.1007/s00411-022-00977-3).

Original Article

# Microdosimetric Evaluation of Physical and Biological Quantities due to Linear Energy Transfer in Proton Therapy Using Monte Carlo Simulation

H. Taghipour (MSc)<sup>1\*</sup>, S. M. Motevalli (PhD)<sup>1\*\*</sup>, P. Taherparvar (PhD)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Nuclear Physics, School of Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

<sup>2</sup> Department of Physics, School of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

(Received 11 Nov, 2023

Accepted 27 Jan, 2024)

## Abstract

**Background:** In proton therapy, it is imperative to take the distribution of both the physical absorbed dose and the biological dose into account. Therefore, phenomenological models and a biophysical model such as microdosimetric kinetic model (MKM) have been developed for the biological dose calculation.

**Materials and Methods:** In order to determine the most accurate model for Chinese hamster V79 cell line, this study carried out comparisons between the linear term of the cell survival curve ( $\alpha$ ) and the dose parameter per 10% of the cell survival fraction ( $D_{10}$ ), calculated using phenomenological models and a biophysical model as a function of linear energy transfer (LET) and kinetic energy of proton beams as well as published experimental data. This research also calculates the biological dose with several phenomenological models and MKM as a function of depth in the water phantom.

**Results:** The results show that the  $\alpha$  and  $D_{10}$  values of proton beams calculated with MKM are more consistent with the biological radiation data than those calculated with the phenomenological models. Of the phenomenological models, the calculation data from McNamara model are in better consistency with the experimental data than the other phenomenological models.

**Conclusion:** The ability of MKM to properly predict the biological dose distribution of proton beams with continual innovations and modifications showcases the importance of applying the correct model in treatment planning systems.

**Keywords:** Proton therapy, phenomenological models, biophysical models, treatment planning systems, biological dose

©Iran South Med J. All rights reserved

*Cite this article as: Taghipour H, Motevalli S. M, Taherparvar P. Microdosimetric Evaluation of Physical and Biological Quantities due to Linear Energy Transfer in Proton Therapy Using Monte Carlo Simulation. Iran South Med J 2023; 26(4): 236-247*

\*\*Address for correspondence: Department of Nuclear Physics, School of Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

E. mail: motavali@umz.ac.ir

\*ORCID: 0009-0001-9544-838X

\*\*ORCID: 0000-0002-6923-3107

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>