

ارزیابی تغییرات در پارامترهای ثابت مدل جنبشی میکرودمتری

حسین تقی پور^{*}، پیوند طاهرپور

گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، کد پستی: ۴۱۹۳۸-۳۳۶۹۷، رشت - ایران

چکیده:

در سیستم طراحی پروتون‌درمانی، اثر بیولوژیکی نسبی (RBE) برای محاسبه دُز بیولوژیکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. روش‌های بیوفیزیکی محاسبه RBE در پروتون‌درمانی شامل مدل جنبشی میکرودمتری (MKM) و مدل اثر موضعی (LEM) است. پارامترهای ثابت این مدل‌ها که از طریق برازش با داده‌های آزمایشگاهی به دست می‌آیند، در نتایج حاصله تاثیر محسوسی دارند. ازینرو، در این مقاله تاثیر پارامترهای ثابت مدل MK شامل شعاع ناحیه (R_d)، شعاع هسته‌های سلولی (R_n) و پارامترهای مدل خطی-درجه دوم (α_0 و β) مورد مطالعه قرار گرفته است. شبیه‌سازی‌ها با استفاده از کد GATE و توزیع دز پیک براگ گسترده شده (SOBP) در آب انجام گشته است. مقایسه‌هایی بین دز بیولوژیکی، پارامتر α و D_{10} تخمین زده شده با بکارگیری پارامترهای خط سلولی HSG در مدل MK و پارامترهای HSG تغییر یافته در بازه ۲۵٪ به صورت افزایشی و کاهش، انجام شده است. نتایج حاصل نشان می‌دهد، تغییر ایجاد شده در توزیع دُز بیولوژیکی به علت تغییر در پارامترهای ثابت، اهمیت درستی مقادیر ثابت مدل MK در طراحی درمان را به اثبات می‌رساند.

کلیدواژه‌ها: اثر بیولوژیکی نسبی، مدل جنبشی میکرودمتری، پیک براگ گسترده شده، GATE.

Evaluation of Variation in Fixed Parameters of Microdosimetric Kinetic Model

H. Taghipour^{1*}, P. Taherparvar²

1. M. Sc. Student, Faculty of Science, University of Guilan, P.O. Box: 41938-33697, Rasht, Iran.

2. Assistant professor, Faculty of Science, University of Guilan, P.O. Box: 41938-33697, Rasht, Iran.

Abstract:

In proton therapy treatment planning system, the relative biological effectiveness (RBE) is accounted for by calculation of the biological dose. The RBE calculation biophysical methods applied in proton therapy are derived from the Microdosimetric Kinetic Model (MKM) and the Local Effect Model (LEM). The fixed parameters of these models are based on fit to experimental data, have special effect on the results. Therefore, in this paper, the effect of the MKM fixed parameters, i.e. the domain radius (R_d), the nucleus radius (R_n) and the parameters of the linear-quadratic model (α_0 and β) has been studied. Simulations were performed with the GATE Monte Carlo code, using spread out Bragg peak (SOBP) dose distribution in water. Comparisons were done between biological doses, α and D_{10} parameters estimated applying the MKM with parameters based on HSG cells, and with HSG parameters varied separately by $\pm 25\%$. The results show that, the observed change in biological dose distribution due to parameter variations demonstrates the importance of accurate fixed parameters when applying the MKM in treatment planning.

Keywords: RBE, MKM, SOBP, GATE.

۱. مقدمه

دلیل اصلی استفاده از ذرات باردار سنگین در رادیوتراپی مشخصات دُز عمقی مطلوب آن‌ها می‌باشد. مشخصات دُز پروتون‌ها و یون‌های سنگین تر توسط یک قله باریک مجزا در انتهای مسیرشان مشخص می‌شوند [۱]. بنابراین مهم‌ترین دلیل استفاده از ذرات باردار سنگین در پرتودرمانی، داشتن اثر بیولوژیکی نسبی (RBE) بیشتر در حجم هدف (ناحیه‌ی تومور) می‌باشد، در حالیکه این کمیت برای بافت سالم اطراف ناحیه‌ی هدف کمتر است [۲]. تغییرات در کمیت RBE در پروسه درمانی تحت عنوان دُز بیولوژیکی به جای دُز فیزیکی محاسبه و مورد استفاده قرار می‌گیرد. دو مدل در جهت حصول RBE، برای محاسبه دُز بیولوژیکی در پروتون‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ مدل جنبشی میکرودوزیمتری (MKM) در مجموعه مراکز درمانی و تحقیقاتی ژاپن [۳، ۴] و مدل اثر موضعی (LEM) در اروپا [۵] به کار گرفته می‌شود.

تحویل دُز بیولوژیکی همگن ذراتی که انتقال انرژی خطی (LET) بالایی دارند، همانند پروتون‌ها، به ناحیه‌ی هدف، تا حد زیادی به صحت مدل RBE مورد استفاده برای محاسبه دُز بیولوژیکی و مجموعه پارامترهای ثابت آن مدل بستگی دارد [۶]. این دو مدل، هر دو از دسته مدل‌های بیوفیزیکی هستند، که بر پایه پروفایل فیزیکی سیستم‌های بیولوژیکی بنا شده‌اند. در هر دو مدل، احتمال بقا سلولی، بر پایه اثرات موضعی جراحات‌های حاصل از تابش در ناحیه‌های کوچک هسته‌های سلولی، تعیین می‌گردد [۷].

پارامترهای ثابت در مدل‌های بیوفیزیکی عموماً از طریق برازش بیشینه با آزمایشات سلولی تعیین می‌شوند [۸]. عدم قطعیت در پارامترهای ثابت به دلیل عدم صحت در داده‌های آزمایشگاهی و همچنین انتقال از داده‌های آزمایشگاهی برون تنی (in vitro) به استفاده از همان داده‌ها در موارد انسانی می‌باشد. چگونگی تاثیر عدم قطعیت‌ها در پارامترهای ثابت بر روی دُز بیولوژیکی محاسبه شده، با مطالعه بر روی حساسیت مدل به تغییر در پارامترهای ثابت آن انجام می‌پذیرد. این مهم در بررسی میزان تغییرات ایجاد شده در دُز بیولوژیکی بر اثر تغییر در پارامترهای ثابت مدل MK، در محاسبات کلینیکی مورد توجه است.

مطالعات بر روی حساسیت مدل MK به تغییرات در پارامترهای دخیل پیشتر نیز انجام گرفته است [۹، ۱۰]. در برخی مطالعات، به طور عمده بر روی چگونگی تغییر پارامتر دُز به عنوان تابعی از کمیت بافت (β/α) برای حجم هدف و بافت سالم اطراف آن، به انتخاب نوع یون می‌پردازند [۹] و در برخی دیگر، تاثیرپذیری پارامترهای مدل MK در استفاده از یون‌های هیدروژن و هلیوم به انرژی ویژه (Z)، مورد بررسی قرار گرفته است [۱۰].

در این مطالعه، قصد داریم حساسیت مدل MK به تغییرات در پارامترهای ثابت خط سلولی غده بزاقی انسانی (HSG) را مورد بررسی قرار دهیم. در ابتدا این محاسبات برای تغییرات یکی از این پارامترهای ثابت بر روی توزیع دُز بیولوژیکی و کمیت α بر حسب عمق فانتوم آبی، و سپس تاثیر تغییرات مجموعه‌ای از این پارامترهای ثابت به یک اندازه بر روی کمیت‌های اشاره شده، انجام می‌پذیرد. در ادامه به بررسی تاثیر تغییرات پارامترهای ثابت مدل MK بر روی کمیت α و D_{10} (دُز به ازای کسر بقا ۱۰٪) بر حسب LET ذرات یون کربن، به طور جداگانه برای تغییر تک پارامتر و مجموعه‌ای از پارامترها می‌پردازیم. البته برای کمیت‌های مطروحه، داده‌های آزمایشگاهی مربوط به خط سلولی HSG برای یون کربن منتشر شده است [۱۱]، که این امر در جهت نمایان شدن تاثیر تغییرات پارامترهای ثابت بر روی داده‌های آزمایشگاهی بسیار حائز اهمیت می‌باشد.

۲. روش کار

۲.۱. مدل جنبشی میکرودوزیمتری

مفهوم تئوری و فرمول ریاضیاتی مدل MK برای پیش‌بینی کسر بقای سلولی بعد از تابش یون با جزییات کامل در مطالعاتی که به همین منظور انجام گشته است، وجود دارد [۳، ۷]. به صورت مختصر، برپایه فرض اساسی مدل MK، هسته‌های سلولی به حجم‌های کوچکی که ناحیه (domain) نامیده می‌شود، تقسیم می‌گردد [۳]. انرژی به نهدشت گذاشته در داخل این ناحیه‌ها (انرژی ویژه) از هر نوع از ذراتی که در رویداد نهدشت انرژی شرکت داشته باشد، برای

محاسبه کسر بقا سلولی استفاده می‌شود [۱۲]. در مدل MK، کسر بقای سلولی (SF)، به صورت احتمال صفر بودن تعداد رویدادهای مرگبار در داخل هسته‌های سلولی تعریف می‌گردد و با در نظر گرفتن یک توزیع پواسونی برای تعداد جراحت‌های مرگبار در داخل هسته‌های سلولی، می‌توان این کمیت را به صورت زیر محاسبه نمود [۳]:

$$SF = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)] = \exp[-((\alpha_0 + \beta z_{1D}^*)D + \beta D^2)] \quad (۱)$$

در این رابطه α_0 مقدار ثابتی است، که به صورت شیب منحنی کسر بقای سلولی در حد $LET=0$ ، تعریف می‌شود و پارامتر D ، دز جذبی را تعیین می‌کند. پارامتر α و β ، به ترتیب ضریب خطی و درجه دوم در مدل خطی-درجه دوم (LQ)، می‌باشد که پارامتر β ، مستقل از نوع تابش، دارای مقدار مشخصی است [۳، ۷]. کمیت Z_{1D}^* ، تصحیح اشباع انرژی ویژه مربوط به یک رویداد نهشت انرژی ذره در داخل ناحیه می‌باشد، که بدین صورت محاسبه می‌شود [۳]:

$$z_{1D}^* = \frac{\int_0^{\infty} z_{sat} z f_1(z) dz}{\int_0^{\infty} z f_1(z) dz} \quad (۲)$$

در رابطه بالا، $f_1(z)$ تابع توزیع (چگالی احتمال) انرژی ویژه برای یک رویداد یونش در ناحیه مورد نظر است و z_{sat} ، پارامتر تصحیح انرژی می‌باشد که اثر مرگ بیش از حد سلولی به علت افزایش رویدادهای نهشت انرژی را محاسبه می‌کند [۳]:

$$z_{sat} = \frac{z_0^2}{z} \left(1 - \exp\left(-\frac{z^2}{z_0^2}\right) \right) \quad (۳)$$

کمیت z_0 در مدل MK ضریب اشباع نام دارد، که به شعاع ناحیه (R_d) و شعاع هسته سلول (R_n) بستگی دارد [۳]:

$$z_0 = \left(\frac{R_n}{R_d} \right)^2 / \sqrt{\beta \left(1 + \left(\frac{R_n}{R_d} \right)^2 \right)} \quad (۴)$$

کمیت‌های α_0 ، β ، R_n و R_d در مدل MK دارای مقادیر ثابتی و مستقل از نوع یون فرودی هستند [۷]، که معمولاً به طور تجربی از طرق مناسب سازی با داده‌های تجربی منتشر شده، برای خط سلولی‌های مشخص به دست می‌آیند [۳]. در مدل MK، توزیع دز بیولوژیکی بر پایه مدل LQ به صورت رابطه زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۲]:

$$D_{bio} = -\frac{\alpha_r}{2\beta_r} + \sqrt{\left(\frac{\alpha_r}{2\beta_r} \right)^2 + \frac{\alpha D + \beta D^2}{\beta_r}} \quad (۵)$$

در رابطه بالا، α_r و β_r ضریب خطی و درجه دوم مدل LQ مربوط به تابش مرجع می‌باشد، که معمولاً در محاسبه RBE از فوتون‌ها به عنوان تابش مرجع استفاده می‌کنند و این پارامترها دارای مقادیر معین و مشخصی می‌باشد [۴].

۲.۲. شبیه‌سازی مونت کارلو جهت ایجاد توزیع دز پیک براگ گسترده شده

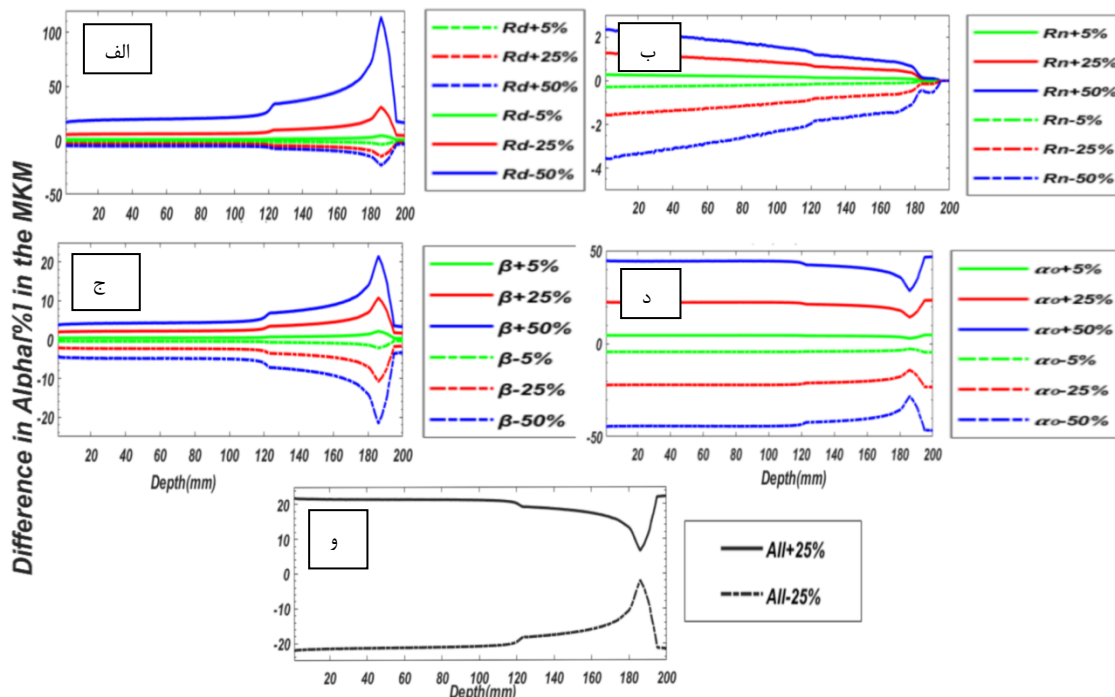
به منظور پوشش کامل تومور تحت درمان، تلاش بر آن است تا قله براگ پهنایی به وسعت ابعاد تومور داشته باشد. بدین منظور از مدولاسیون پرتو فرودی پروتونی استفاده می‌شود، که در این صورت قله ایجاد شده از این پرتوها، قله براگ گسترش یافته (SOBP)، نام دارد. در این مطالعه، برای شبیه‌سازی توزیع SOBP در فانتوم آبی، از کد مونت کارلو GATE برای انتقال پرتو پروتونی به حجم هدف استفاده شده است. از این‌رو، برای ایجاد ناحیه SOBP به اندازه ۶۰ میلی‌متر، از مجموعه‌ای از پرتوهای پروتونی که در بازه انرژی بین ۱۳۰ تا ۱۶۴ MeV با شدت وزنی مشخص (روش Bortfeld [۱۳]) می‌باشند، استفاده شده است. در شبیه‌سازی از مدل فیزیکی QGSP_BIC_EMY استفاده شده است. در این مدل QGSP، برهمکنش‌های هادرونی بین نوکلئون‌ها و BIC، برهمکنش‌های ناکشسان بین یون‌ها و EMY برهمکنش‌های الکترومغناطیسی بین ذرات را شبیه‌سازی می‌کند و برد Cut-off برای همه‌ی ذرات ۰/۱ میلی‌متر

می‌باشد. فانتوم مکعبی شکل، از جنس آب با ابعاد $200 \times 200 \times 400 \text{ mm}^3$ به وکسل‌هایی با عرض یک میلی‌متر در راستای محور عبوری پرتو تقسیم‌بندی شده است و داده‌های مربوط به دُز و رویدادهای نهشت انرژی انواع یون‌های مختلف در این بازه‌ها استخراج می‌گردد. پرتو(های) پروتونی از یک چشمه دایروی با شعاع ۲۵ میلی‌متر، که عمود بر محور پرتوهای پروتونی است، تولید می‌شوند.

۳. نتایج

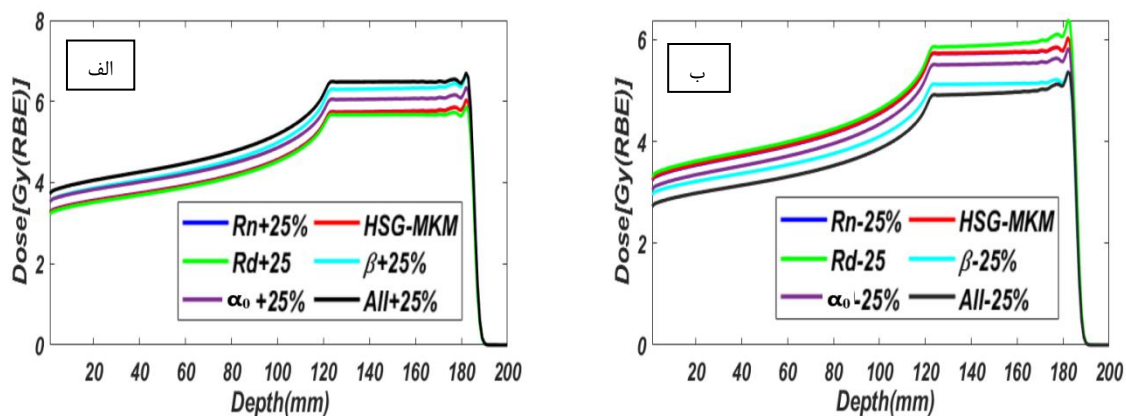
۱.۳. اثر عدم قطعیت‌ها در پارامترهای ثابت مدل MK بر روی توزیع دُز بیولوژیکی

در شکل ۱، تغییرات چهار پارامتر ثابت مدل MK بر روی کمیت α در استفاده از خط سلولی HSG برای یون هیدروژن به عنوان تابعی از عمق فانتوم آبی نشان داده شده است. در این شکل، تغییرات در پارامترهای ثابت به اندازه‌های ۵٪، ۲۵٪ و ۵۰٪ به صورت افزایشی و کاهشی نشان داده شده است و سپس به ازای تغییر ۲۵٪ در تمامی پارامترها به صورت افزایشی و کاهشی، میزان اختلاف ایجاد شده در کمیت α محاسبه شده است. در میان این چهار پارامتر مورد نیاز برای محاسبه کمیت α ، در ناحیه ورودی پیش از SOBP، تغییر در پارامتر α_0 و در ناحیه SOBP، تغییر در پارامتر R_d بیشترین تاثیر را بر روی کمیت α دارد. در شکل (۱-الف)، کاهش ۵۰ درصدی در پارامتر R_d در ناحیه SOBP باعث افزایش ۳۰٪ تا ۱۲۰٪ می‌شود، که بیشترین میزان اثر بر روی کمیت α می‌باشد. در شکل (۱-ب)، تغییر در پارامتر R_n عمدتاً در قسمت‌های ابتدایی مشاهده می‌شود. در شکل (۱-ج)، تغییر در پارامتر β عمدتاً در قسمت انتهایی برد پرتو، باعث تغییر در پارامتر α می‌شود. در شکل (۱-د)، عمدتاً شاهد میزان تغییر ثابتی در کمیت α به ازای یک تغییر مشخص در این پارامتر هستیم، به جز در قسمت انتهایی برد پرتو که اثر این پارامتر بر روی کمیت کاهش پیدا می‌کند. با توجه به شکل (۱-و)، در قسمت انتهایی برد پرتو میزان تاثیر تغییر تمامی پارامترها به کمترین حد خود می‌رسد. افزایش در پارامتر α_0 ، R_n و β باعث افزایش در کمیت α و افزایش در پارامتر R_d باعث کاهش در کمیت α می‌شود.



شکل ۱. درصد اختلاف کمیت α ناشی از تغییر در پارامترهای ثابت مدل MK در استفاده از خط سلولی HSG به عنوان تابعی از عمق در شکل ۲، تاثیر تغییرات پارامترهای ثابت مدل MK در خط سلولی HSG بر روی دُز بیولوژیکی به اندازه ۲۵٪ به صورت افزایشی و کاهشی به صورت تک پارامتر و مجموعه‌ای از همه پارامترها نشان داده شده است. به طور کلی تغییر

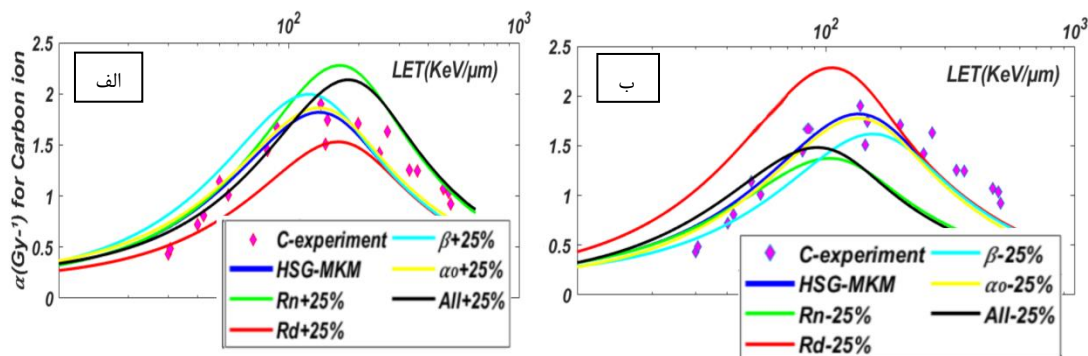
مربوط به توزیع دز بیولوژیکی کمتر از میزان درصد تغییر در هر یک از پارامترهای ثابت مدل MK می‌باشد. از میان این چهار پارامتر، تغییرات در پارامتر R_n کمترین میزان تاثیر بر روی توزیع دز بیولوژیکی را دارد، به طوری که این اختلاف بر روی شکل قابل تشخیص نیست، زیرا که در بررسی نمودار Z_{ID}^* بر حسب انرژی جنبشی پرتوهای پروتونی فرودی کمترین میزان تاثیر مربوط به پارامتر R_n می‌باشد، که این موضوع در توزیع دز بیولوژیکی خود را نشان داده است و بیشترین میزان تاثیر بر روی توزیع دز بیولوژیکی مربوط به پارامتر β می‌باشد، زیرا که پارامتر β علاوه بر کمیت α ، به طور مستقیم بر روی میزان توزیع دز بیولوژیکی نیز تاثیر دارد، در نتیجه باعث می‌شود، از میان پارامترهای ثابت، بیشترین تاثیر را بر روی توزیع دز در ناحیه SOBP داشته باشد. همانند کمیت α ، افزایش در پارامتر α_0 ، R_n و β باعث افزایش در توزیع دز بیولوژیکی و افزایش در پارامتر R_d باعث کاهش در کمیت توزیع دز می‌شود. تاثیر افزایشی همه‌ی پارامترها به اندازه ۲۵٪ بر روی توزیع دز بیولوژیکی به صورت افزایشی خواهد بود (شکل ۲-الف)، و همچنین عکس این رابطه نیز برقرار است (شکل ۲-ب).



شکل ۲. اثر تغییر پارامترهای ثابت بر توزیع دز بیولوژیکی به عنوان تابعی از عمق فانتوم آبی

۲.۳. اثر عدم قطعیت‌ها در پارامترهای ثابت مدل MK بر روی D_{10} و α در قیاس با داده‌های تجربی

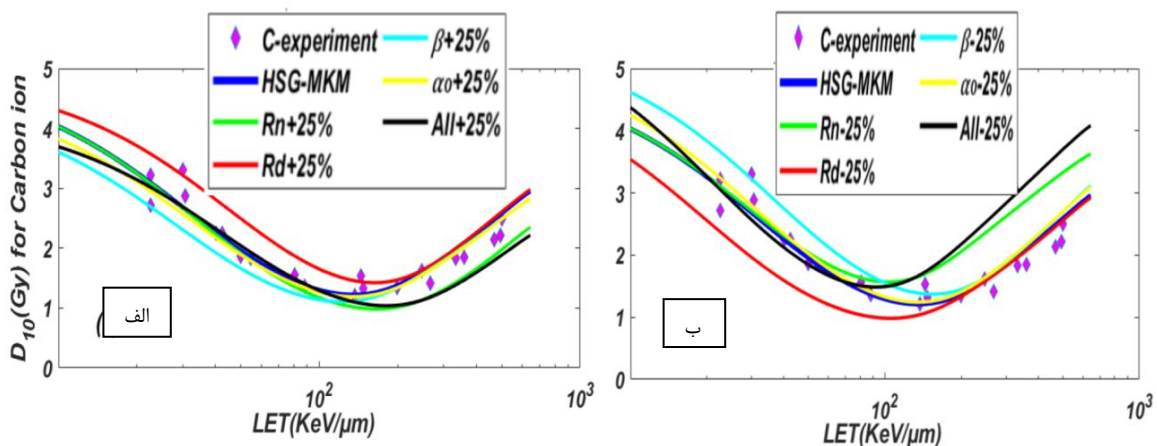
در شکل ۳، اثر تغییرات کاهشی و افزایشی در پارامترهای ثابت بر روی کمیت α به عنوان تابعی از LET یون کربن در قیاس با داده‌های آزمایشگاهی همین یون به نمایش درآمده است. این نمودارها برای نشان دادن میزان حساسیت پارامترهای ثابت مدل MK، به عنوان یکی از مهم‌ترین مدل‌های محاسبه توزیع دز بیولوژیکی، به داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده [۱۱]، به کار می‌روند، که در این مطالعه، یون کربن برای تحلیل و بررسی انتخاب گشته است. از میان چهار پارامتر ثابت مدل MK، افزایش ۲۵٪ پارامتر R_n (شکل ۳-الف) و کاهش ۲۵٪ پارامتر R_d (شکل ۳-ب) منجر به بیشترین تاثیر بر روی انحراف از داده‌های آزمایشگاهی گزارش شده، می‌شود که این مهم لزوم بهره‌گیری درست از مقدار حقیقی که از برازش بیشینه با داده‌های تجربی به دست می‌آید، را نمایان می‌سازد.



شکل ۳. اثر تغییر پارامترهای ثابت بر روی کمیت α به عنوان تابعی از LET در قیاس با داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده [۱۱]

در شکل ۴، نمودار کمیت D_{10} بر حسب LET برای یون کربن در قیاس با داده‌های آزمایشگاهی تجربی منتشر شده برای حالات افزایشی و کاهش‌ی پارامترهای ثابت مدل MK، به صورت تک پارامتر و مجموعه‌ای از پارامترها به نمایش درآمده است.

تاثیر افزایش پارامترهای ثابت عمدتاً به پارامتر R_n در نواحی با LET بالا، مربوط می‌شود. افزایش در پارامتر R_n به اندازه ۲۵٪، در نواحی با LET بالا باعث انحراف بیشینه از نمودار D_{10} در بکارگیری از پارامترهای ثابت خط سلولی HSG می‌گردد (شکل ۴-الف). همچنین زمانی که پارامتر R_n کاهش پیدا می‌کند، بیشترین انحراف از داده‌های آزمایشگاهی در نواحی که یون LET بالایی را دارد، رخ می‌دهد (شکل ۴-ب)، البته باید به این نکته توجه داشت که در نواحی با LET پایین، تغییرات این پارامتر تاثیری بر روی کمیت D_{10} ندارد. همانطور که در شکل ۴ نمایان است، افزایش و یا کاهش پارامتر R_d در نواحی با LET پایین در توزیع دز تاثیر مشهودی دارد، در صورتی که در نواحی با LET بالا، تغییرات این پارامتر تغییری در توزیع دز ایجاد نمی‌کند.



شکل ۴. اثر تغییر پارامترهای ثابت بر روی کمیت D_{10} به عنوان تابعی از LET در قیاس با داده‌های آزمایشگاهی منتشر شده [۱۱]

۴. نتیجه‌گیری

با توجه به تخمین نادرست از میزان توزیع دز در ناحیه‌ی توموری و بافت سالم اطراف ناحیه‌ی هدف که به علت خطا در پارامترهای ثابت اتفاق می‌افتد، ارزیابی و بررسی حساسیت مدل به تغییر در پارامترهای ثابت با جزییات کامل ضروری است. در میان پارامترهای ثابت مدل MK که بهترین تطابق با داده‌های تجربی را در میان مدل‌های موجود داراست، در ناحیه ورودی پیش از SOBP، تغییر در پارامتر α_0 و در ناحیه SOBP، تغییر در پارامتر R_d ، بیشترین تاثیر را بر روی توزیع کمیت α دارد. بیشترین میزان تاثیر بر روی توزیع دز بیولوژیکی مربوط به پارامتر β می‌باشد، زیرا که پارامتر β علاوه بر کمیت α ، به طور مستقیم بر روی میزان توزیع دز بیولوژیکی نیز تاثیر دارد. میزان انحراف از داده‌های آزمایشگاهی یک معیار اساسی برای بررسی تاثیر تغییرات پارامترهای ثابت بر روی توزیع دز به شمار می‌آید، که در این مطالعه نیز این مهم انجام گشته است. از میان چهار پارامتر ثابت مدل MK، افزایش پارامتر R_n و کاهش پارامتر R_d باعث بیشترین تاثیر بر روی کمیت α به عنوان تابعی از LET یون فرودی می‌گردد.

۵. مراجع

- 1 D. Schardt and T. Elsasser, *Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits*, Rev. Mod. Phys. **82** (1), 383–425 (2010).
- 2 M. Kramer, W. K. Weyrather and M. Scholz, *The increased biological effectiveness of heavy charged particles: from radiobiology to treatment planning*, Technol. Cancer. Res. Treat. **2** (5), 427–36 (2003).
- 3 T. Inaniwa et al. *Treatment planning for a scanned carbon beam with a modified microdosimetric kinetic model*, Phys. Med. Biol. **55** (22), 6721–37 (2010).
- 4 T. Inaniwa et al. *Reformulation of a clinical-dose system for carbon-ion radiotherapy treatment planning at the National Institute of Radiological Sciences*, Phys. Med. Biol. **60** (8), 3271–86 (2015).
- 5 M. Scholz et al. *Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy: The model and its approximation*, Radiat. Environ. Biophys. **36** (1), 59–66 (1997).
- 6 P. Fossati et al. *Dose prescription in carbon ion radiotherapy: a planning study to compare NIRS and LEM approaches with a clinically-oriented strategy*, Phys. Med. Biol. **57** (22), 7543–54 (2012).
- 7 Y. Kase et al. *Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation*, Phys. Med. Biol. **53** (1), 37–59 (2008).
- 8 T. T. Bohlen et al. *Investigating the robustness of ion beam therapy treatment plans to uncertainties in biological treatment parameters*, Phys. Med. Biol. **57** (23), 7983–8004 (2012).
- 9 N. B. Remmes, M. G. Herman and J. J. Kruse, *Optimizing normal tissue sparing in ion therapy using calculated isoeffective dose for ion selection*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **83** (2), 756–62 (2012).
- 10 A. Mairani et al. *Optimizing the modified microdosimetric kinetic model input parameters for proton and ⁴He ion beam therapy application*, Phys. Med. Biol. **62** (11), 244–56 (2017).
- 11 Y. Furusawa et al. *Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated (3)He-, (12)C- and (20)Ne-ion beams*, Radiat. Res. **154** (5), 485–96 (2000).
- 12 G. Magro et al. *The FLUKA Monte Carlo code coupled with the NIRS approach for clinical dose calculations in carbon ion therapy*, Phys. Med. Biol. **62** (9), 3814–27 (2017).
- 13 T. Bortfeld, *An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams*, Med. Phys. **24** (12), 2024–33 (1997).