تعیین مقادیر S سلولی و کسر انرژی جذب شده برای چشمه‌های تک انرژی الکترون با استفاده از کد مونت‌کارلوی GEANT4

فرشته ساحلی[۱]- فاطمه فتحی[۲]- مجتبی شمسایی زفرقندی*[۲]- ناصر وثوقی[۱]

۱-صنعتی شریف، مهندسی انرژی، کاربرد پرتو

۲-صنعتی امیرکبیر، مهندسی انرژی و فیزیک، پرتو پزشکی

چکیده:

در این مقاله ، محاسبه مقادیر S و کسر انرژی جذب شده با استفاده از شبیه‌سازی تک سلول در کد مونت‌کارلوی Geant4 ابزار Geant4-DNA برای چشمه‌های تک انرژی الکترون با محدوده انرژی 1 تا 70keV در آب مایع و برای شعاع‌های مختلف سلول (3-10μm) و هسته (2-6μm) انجام گردید. مقادیر S حاصل با مقادیر داده شده توسط کمیته MIRD مقایسه و درصد تفاوت بین آنها محاسبه گردید. اگرچه در اکثر موارد این تفاوت کمتر از 10% تعیین شد، اما در برخی موارد تفاوتی تا حدود 70% نیز مشاهده شد. نتایج حاصل از این مقاله دارای توافق خوبی با مطالعات سایرین در این زمینه است. این پژوهش گامی مهم در جهت انجام شبیه‌سازی خوشه ای از سلول‌ها و استفاده از نتایج آنها در راستای بهبود طراحی درمان در کشور می باشد.

کلمات کلیدی: *MIRD ، میکرودزیمتری، کد Geant4، ابزار Geant4-DNA، مقادیر S، کسر انرژی جذب شده*

مقدمه :

تابش های یون ساز نقش مهمی را در درمان بیماری‌های سرطان ایفا می‌کنند. در حالی‌که تابش درمانی از طریق دو روش استفاده از پرتو خارجی و داخلی انجام می‌شود، در درمان تومورهای سرطانی کوچک و میکرومتاستازها، استفاده از پرتو داخلی موثرتر می‌باشد. جهت طراحی یک درمان مناسب با حداکثر دز دریافتی بیمار در ناحیه هدف و حداقل دز در نواحی دیگر و همچنین انتخاب چشمه مناسب با برد کافی، داشتن اطلاعاتی دقیق از توزیع مکانی دز در بدن بیمار یا به عبارتی دیگر دزیمتری داخلی ضروری می‌باشد [1-4].

دزیمتری داخلی روشی است که در آن متوسط دز جذب شده در اندام‌ها تعیین می‌شود. در برخی موارد تعیین دز رسیده به سلول‌های سرطانی یا میکرودزیمتری نسبت به تعیین دز متوسط اندام مناسب‌تر می‌باشد، به ویژه زمانی‌که تجمع رادیونوکلیدها در سلول بوده ویا برای تابش‌هایی که برد آنها قابل مقایسه با ابعاد سلول می‌باشد[6-1]. از آنجایی که امکان انجام دزیمتری مستقیم در سطح سلولی وجود ندارد، محاسبات تنها روش تخمین انرژی جذب شده در این سطح می‌باشد[1,4]. مرسوم‌ترین روش محاسبه دز جذب شده در

سلول‌ها برای تابش داخلی، استفاده از روش کمیته پزشکی دز تابش داخلی (MIRD) می‌باشد. در این روش نیمه تحلیلی، دز جذب شده در ناحیه هدف بر واحد اکتیویته انباشت در ناحیه چشمه (مقادیرS) و توزیع اکتیویته، کمیت‌های کلیدی در محاسبه دز جذب شده در سطح سلولی و زیرسلولی هستند[5]. این روش دارای محدودیت‌هایی می‌باشد. از جمله این محدودیت‌ها در نظر نگرفتن برد محدود الکترون‌های ثانویه (تابش‌های دلتا) و همچنین اثر پاشیدگی می‌باشد، در حالی که این دو اثر در سطح سلولی به طور فزاینده‌ای دارای اهمیت می‌باشند. این محدودیت‌ها را می‌توان با استفاده از روش‌ها و کدهای مونت‌کارلویی مانند PENELOPE، MCNP5، Geant4 و غیره برطرف نمود[4-1،7].

از آنجایی که رادیونوکلیدهای گسیلنده الکترون اوژه دارای برد کوتاه و LET بالایی هستند، در ابعاد میکرومتری گزینه‌هایی مناسب جهت استفاده در تابش درمانی در سطح سلولی می‌باشند، زیرا این رادیونوکلیدها در نزدیکی هسته اثر کشنده‌ای بر روی سلول دارند[4-1].

در این مقاله، مدل پیشنهادی MIRD برای تک‌سلول که در آن دو کره هم‌مرکز به عنوان هسته و سیتوپلاسم سلول در نظر گرفته شده‌اند[5]، با استفاده از کد مونت کارلوی Geant4 ابزار Geant4-DNA [8] شبیه‌سازی شد. مقادیر S و کسر انرژی جذب شده برای شعاع های مختلف و چشمه های تک انرژی مختلف محاسبه گردید. به منظور اعتبار بخشیدن به مدل شبیه‌سازی شده، نتایج به‌دست آمده با مقادیر ارایه شده در MIRD و سایر مطالعات مقایسه گردیدند. امید است با انجام چنین مطالعاتی بر روی این پارامترها که در کشور به ندرت انجام شده است[3]، گام موثری در جهت استفاده از اطلاعات دقیق موجود در دزیمتری سلولی و در نتیجه بهبود طراحی درمان برداشته شود.

روش کار :

کمیته MIRD فرمولی کلی را برای تبدیل اکتیویته تزریق شده به دز تابشی ($\bar{D}$) توسعه داده است که در آن $\bar{D}$ به صورت حاصل‌ضرب اکتیویته انباشت در چشمه ($\tilde{A}_h$) در دز جذب شده در ناحیه هدف بر واحد اکتیویته انباشت در ناحیه چشمه ($S(\text{هدف} \leftarrow \text{چشمه})$) تعریف می‌گردد. $S(\text{هدف} \leftarrow \text{چشمه})$ می‌توان آن را با استفاده از فرمول زیر محاسبه نمود. در این فرمول، m_{Target} جرم هدف، $\Delta_i = 1.6 \times 10^{-13} n_i \bar{E}_i$ (n_i تعداد ذرات i امین مولفه در هر فروپاشی می‌باشد)، و ϕ_i کسر انرژی گسیل شده i امین مولفه تابشی از چشمه که در هدف جذب شده است، می‌باشد[5].

$$S\left(\text{هدف} \leftarrow \text{چشمه}\right) = \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(\text{هدف} \leftarrow \text{چشمه})}{m_{\text{Target}}}$$

همان‌طور که در قسمت مقدمه نیز اشاره شد، محاسبات نیمه‌تحلیلی مقادیر S در MIRD دارای محدودیت-هایی می‌باشند. این محدودیت‌ها را می‌توان با استفاده از روش‌ها و کدهای مونت‌کارلویی که ترابرد ذره را برخورد به برخورد دنبال می‌کنند و اطلاعات دقیق‌تری از توزیع مکانی انباشت انرژی الکترون‌های اولیه و ثانویه ارائه می‌دهند، رفع نمود. بدین منظور در این پروژه، از کد Geant4 (نسخه 10.0-p02) به‌عنوان شبیه-ساز مونت‌کارلو برای مدل‌سازی تک سلول استفاده شده‌است. در این شبیه‌سازی، ابزار Geant4-DNA که همه برهمکنش‌های الکترونی تا انرژی 7.4eV را پوشش می‌دهد، مورد استفاده قرار گرفته است. در ابزار Geant4-DNA همه فرایندهای فیزیکی شامل یونیزاسیون، برانگیختگی الکترونی، برانگیختگی نوسانی، پراکندگی الاستیک و غیره در نظر گرفته شده‌اند. شبیه‌سازی‌ها بر روی یک کامپیوتر (پردازنده Intel® Core™ i7) با سیستم عامل لینوکس (Ubuntu 16.04) صورت گرفت. هندسه سلول در این پژوهش، دقیقا مشابه مدل MIRD، دو کره هم مرکز با شعاع‌های مختلف که به طور 100% از آب با چگالی $1g/cm^3$ (G4_WATER در ابزار Geant4-DNA) تشکیل شده‌اند، تعریف گردید.

شعاع سلول و هسته به ترتیب بین 3-10μm و 2-6μm در نظر گرفته شدند. سپس کسر انرژی جذب شده به صورت نسبت انرژی جذب شده به انرژی گسیل شده از چشمه و مقادیر S سلولی برای چشمه‌های الکترونی تک انرژی‌ایی که به صورت یکنواخت در قسمت‌های مختلف سلول توزیع شده‌اند، محاسبه گردید. در هر بار اجرای برنامه برای تعداد 10^4 فروپاشی، حالت‌های مختلفی از چشمه←هدف، شامل هسته←هسته (N←N)، سیتوپلاسم←هسته (N←Cy) و سطح سلول←هسته (N←Cs) در نظر گرفته شدند. درصد تفاوت نسبی بین نتایج حاصل از این پروژه و داده‌های مربوط به MIRD به صورت زیر محاسبه گردید[1].

$$RD = 100 \times \left(\frac{S_{Geant4}}{S_{MIRD}} - 1\right)$$

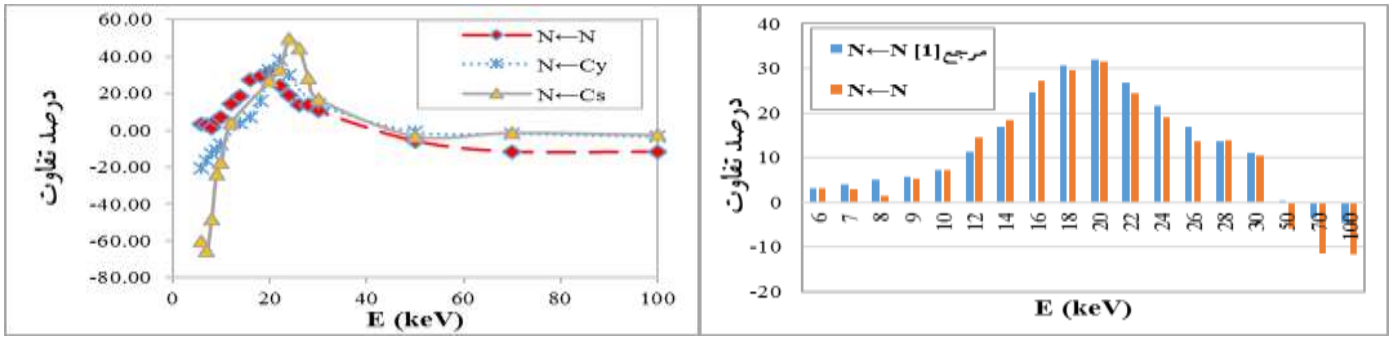
نتایج :

مقادیر S محاسبه شده توسط Geant4-DNA برای چشمه‌های تک انرژی با انرژی‌های اولیه در محدوده 1keV تا 70keV برای هندسه‌های سلول کروی و درصد تفاوت آنها با مقادیر داده شده توسط MIRD [5] در جدول ۱ ارائه شده‌اند. اگرچه در اکثر موارد این تفاوت در حدود 10% تعیین شد، اما در برخی موارد تفاوت تا حدود 70% نیز مشاهده شد (بخصوص برای حالت‌های N←Cy و N←Cs). این برای اولین بار نیست که چنین تفاوتی بین مقادیر حاصل از روش مونت‌کارلو و MIRD دیده می‌شود، مرجع [7] در شبیه-سازی تک سلول با استفاده از کد مونت‌کارلوی MCNP5 تفاوتی بین 66.2 تا 153.4% مشاهده نموده‌اند. درصد تفاوت بین مقادیر محاسبه شده Geant4-DNA و MIRD در شکل ۱ الف نشان داده شده‌است.

بیشترین تفاوت برای حالت‌های S(N←N) و S(N←Cy)، در محدوده انرژی بین 20 تا 26keV مشاهده شد (بین 19 تا 38%). این موضوع از این حقیقت ناشی می‌شود که در این محدوده از انرژی، برد الکترون در آب مایع با حجم حساس هدف (اندازه هسته) قابل مقایسه می‌گردد. برای حالت S(N←Cs) علاوه بر تفاوت قابل توجه در محدوده انرژی 20 تا 28keV (بین 30 تا 46%)، در محدوده انرژی بین 6 تا 8keV حداکثر تفاوت مشاهده شد (در حدود 65%). علت این تفاوت بالا در این محدوده از انرژی، در نظر نگرفتن اثر پاشیدگی و تابش‌های دلتا در محاسبات نیمه‌تحلیلی کمیته MIRD می‌باشد. با افزایش انرژی (E > 28keV)، برد الکترون بزرگتر از ابعاد هسته شده و نیز اثر پاشیدگی به دلیل نافذتر شدن الکترون، کاهش می‌یابد. در نتیجه تفاوت مشاهده شده در مقادیر S در همه حالت‌ها کاهش می‌یابد. مقایسه حالت N←N به دست آمده از این مقاله با نتایج حاصل از مقاله مرجع [1] برای محدوده انرژی 1 تا 70keV و برای شعاع سلول 5µm و شعاع هسته 4µm در شکل ۱ ب نشان داده شده است. مقادیر S به دست آمده در با نتایج حاصل از این مرجع دارای توافق خوبی می‌باشند. کسرهای محاسبه شده انرژی جذب شده الکترونی، به صورت تابعی از انرژی اولیه الکترون در محدوده 1 تا 70keV، برای شعاع سلول 5µm و شعاع هسته 4µm و ساختارهای متفاوت چشمه در شکل ۲ الف رسم شده و با مقادیر تحلیلی به دست آمده از مقاله مرجع [6] (شکل ۲ ب) مقایسه گردیدند. این مقایسه نشان‌دهنده توافق خوب بین روش مونت‌کارلو و روش تحلیلی می‌باشد.

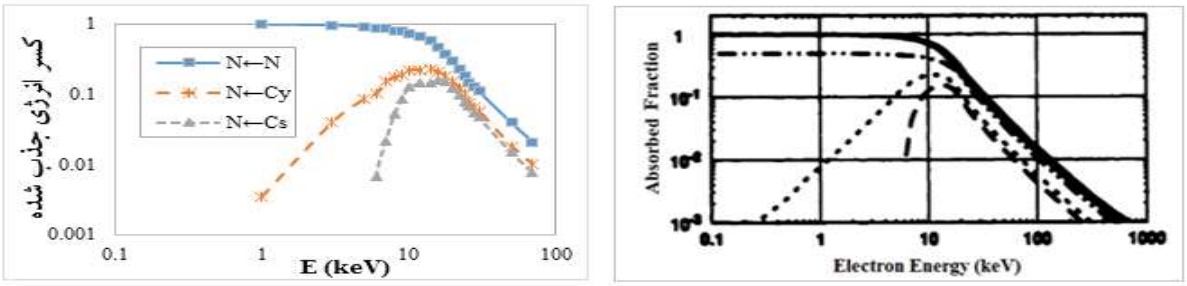
جدول شماره (۱). مقادیر S سلولی محاسبه شده توسط Geant4 به‌همراه مقادیر ارائه شده توسط MIRD (E: انرژی، Rc: شعاع سلول، R_N: شعاع هسته، N: هسته، Cy: سیتوپلاسم، Cs: سطح سلول و RD: درصد تفاوت با مقادیر MIRD).

E (keV)	R_C (μm)	R_N (μm)	S(N←N) [Gy/Bq.s]			S(N←Cy) [Gy/Bq.s]			S(N←Cs) [Gy/Bq.s]		
			Geant4	MIRD	RD%	Geant4	MIRD	RD%	Geant4	MIRD	RD%
1	**3**	**2**	4.72E-03	4.71E-03	0.30	3.52E-05	2.94E-05	19.83	0.00E+00	0.00E+00	0.00
3	**3**	**2**	1.34E-02	1.31E-02	1.98	4.79E-04	4.99E-04	-4.09	0.00E+00	0.00E+00	0.00
5	**3**	**2**	2.00E-02	1.93E-02	3.52	1.49E-03	1.94E-03	-23.40	0.00E+00	0.00E+00	0.00
6	**4**	**3**	7.26E-03	6.99E-03	3.92	7.82E-04	1.80E-03	-56.58	6.01E-05	6.08E-05	-1.20
7	**4**	**3**	7.96E-03	7.64E-03	4.24	1.18E-03	1.54E-03	-23.51	2.39E-04	3.79E-04	-36.97
8	**4**	**2**	2.49E-02	2.22E-02	12.12	2.04E-03	2.25E-03	-9.20	0.00E+00	0.00E+00	0.00
9	**5**	**4**	4.22E-03	3.99E-03	5.69	1.02E-03	1.14E-03	-10.44	4.53E-04	5.49E-04	-17.43
10	**5**	**4**	4.43E-03	4.13E-03	7.22	1.31E-03	1.32E-03	-0.98	7.55E-04	7.33E-04	2.97
12	**5**	**4**	4.75E-03	4.19E-03	13.34	1.59E-03	1.60E-03	-0.75	1.04E-03	1.06E-03	-2.08
14	**6**	**3**	6.10E-03	6.85E-03	-10.89	1.65E-03	1.60E-03	3.25	3.11E-04	5.63E-04	-44.69
16	**6**	**3**	7.88E-03	5.73E-03	37.49	1.79E-03	1.67E-03	7.01	6.52E-04	8.73E-04	-25.29
18	**6**	**3**	6.69E-03	5.02E-03	33.17	1.94E-03	1.48E-03	30.88	1.02E-03	9.78E-04	4.50
20	**7**	**4**	3.59E-03	2.66E-03	34.81	1.26E-03	9.50E-04	33.05	6.20E-04	6.44E-04	-3.66
22	**7**	**4**	3.10E-03	2.41E-03	28.80	1.21E-03	7.98E-04	51.00	7.64E-04	5.72E-04	33.55
24	**7**	**4**	2.72E-03	2.21E-03	23.26	1.11E-03	6.92E-04	60.69	7.14E-04	4.57E-04	56.32
26	**8**	**5**	1.64E-03	1.35E-03	21.70	7.23E-04	4.82E-04	50.02	5.80E-04	3.34E-04	73.53
28	**8**	**5**	1.53E-03	1.26E-03	21.03	6.39E-04	4.37E-04	46.22	4.95E-04	2.94E-04	68.30
30	**8**	**5**	1.36E-03	1.18E-03	15.25	5.80E-04	4.02E-04	44.30	3.76E-04	2.66E-04	41.47
50	**10**	**6**	5.46E-04	5.44E-04	0.29	1.90E-04	1.65E-04	15.33	1.07E-04	1.02E-04	4.51
70	**10**	**6**	4.12E-04	4.23E-04	-2.72	1.36E-04	1.26E-04	8.25	7.97E-05	7.64E-05	4.28



الف ب

شکل شماره (۱). الف- مقایسه درصد تفاوت مقادیر S به دست آمده در Geant4-DNA با مقادیر داده شده توسط MIRD. ب- مقایسه حالت N←N به دست آمده با نتیجه ارایه شده توسط مرجع [1] بر حسب انرژی، برای سلول با شعاع 5µm و هسته با شعاع 4µm.



الف ب

شکل شماره (۲). الف- کسر انرژی جذب شده به دست آمده در Geant4-DNA به صورت تابعی از انرژی اولیه ذره برای شعاع سلول ۵µm و شعاع هسته ٤µm. ب - کسر انرژی جذب شده ارائه شده در مرجع [6] (·· —) برای حالت هسته به هسته، (. . .) برای حالت سیتوپلاسم به هسته و (– –) برای حالت سطح سلول به هسته.

بحث ونتیجه گیری :

امروزه توسعه رادیوداروها به منظور استفاده در تابش درمانی با استفاده از پرتو داخلی و برای درمان بیماری-های سرطان، منجر به انجام مطالعات زیادی در این حوزه گردیده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که توسعه موثر رادیوداروها به میزان زیادی به توانایی محاسبه دقیق دز جذب شده در اندام‌های هدف، بخصوص در سلول‌های سالم و سرطانی این اندام‌ها بستگی دارد. در این راستا و در این مقاله، با استفاده از

کد مونت‌کارلوی Geant4 ابزار Geant4-DNA، مقادیر S که نقشی کلیدی در محاسبه دز جذب شده دارند، برای چشمه‌های تک انرژی الکترون و سلول‌هایی با هندسه کروی و شعاع‌های مختلف محاسبه گردیدند. این نتایج دارای اختلاف معقولی با نتایج ارائه شده توسط کمیته MIRD می‌باشند. دستاوردهای این مقاله ضمن توافق با مطالعه مشابه انجام شده در سال ۲۰۱۵ با استفاده از کد Geant4 [1]، دارای دقت بهتری نسبت به مطالعات انجام شده با سایر کدهای مونت‌کارلو [4] می‌باشد. کد Geant4 قادر است ذرات را تا انرژی 7.4eV دنبال نماید، که منجر به طول گامی از مرتبه 10^{-15}m می‌گردد و بنابراین دقت بالایی را در محاسبه مقادیر S در ابعاد سلولی و زیرسلولی ایجاد می‌کند. همچنین ابزار Geant4-DNA در محاسبه میزان افت انرژی الکترون در انرژی‌های پایین، از مدلی دقیق‌تر در شبیه‌سازی‌های سلولی نسبت به سایر کدهای مونت‌کارلو، استفاده می‌نماید. در این پژوهش، علاوه بر محاسبه مقادیر S، کسر انرژی جذب شده که نقشی مهم در طراحی درمان ایفا می‌نماید، محاسبه گردید. با توجه به توضیحات فوق و نوپا بودن این گونه مطالعات در کشور، این گروه پژوهشی لزوم انجام چنین مطالعه پایه‌ای را ضروری دانسته و در این راستا اقدام نموده است. با توسعه این پژوهش و شبیه‌سازی خوشه‌ای از سلول‌ها برای چشمه‌های طیفی و تهیه جداولی مانند جدول ۱، در صورت فراهم بودن اطلاعات مناسب بیولوژیکی مانند توزیع سلولی و بیوجنبشی رادیونوکلیدها، می‌توان دز جذب شده سلولی را با دقت بالایی محاسبه نموده و در نتیجه کیفیت طراحی درمان در کشور را بهبود بخشید.

مراجع :

1. Šefl M, Incerti S, Papamichael G, Emfietzoglou D. Calculation of cellular S-values using Geant4-DNA: The effect of cell geometry. Applied Radiation and Isotopes. 104: 113–123, 2015.
2. André T, Morini F, Karamitros M, Delorme R, Le Loirec C, et al. Comparison of Geant4-DNA simulation of S-values with other Monte Carlo codes. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B. 319: 87–94, 2014.
3. Tajik-Mansoury MA, Rajabi H, Mozdarani H. Cellular S-value of beta emitter radionuclide's determined using Geant4 Monte Carlo toolbox, comparison to MIRD S-values. Iran J Nucl Med. 24(1): 37-45, 2016.
4. Rojas-Calderón E, Torres-García E, Ávila O. Dose per unit cumulated activity (S-values) for e and beta emitting radionuclides in cancer cell models calculated by Monte Carlo simulation. Applied Radiation and Isotopes. 90: 229–233, 2014.
5. Goddu S, Howell R, Bouchet L, Bolch W, Rao D. MIRD Cellular S-Values: Self-Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Monoenergetic Electron and Alpha Particle Emitters Incorporated into Different Cell Compartments. Reston, VA: Society of Nuclear Medicine. 15, 87, 1997.

6. Goddu S, Howell R, Rao D. Cellular Dosimetry: Absorbed Fractions for Monoenergetic Electron and Alpha Particle Sources and S-Values for Radionuclides Uniformly Distributed in Different Cell Compartments. J Nucl Med. 35: 303-31, 1994.
7. Cai Z, Pignol J, Chan C, Reilly R. Cellular Dosimetry of ^{111}In Using Monte Carlo N-Particle Computer Code: Comparison with Analytic Methods and Correlation with In Vitro Cytotoxicity. J Nucl Med. 51: 462–470, 2010.
8. Incerti S, Ivanchenko A, Karamitros M, Mantero A, Moretto P, Tran H, Mascialino B, Champion C, Ivanchenko V, Bernal, M, Francis Z, Villagrasa C, Baldacchino G, Gueye P, Capra R, Nieminen P, Zacharatou C. Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. Med Phys. 37, 4692, 2010.