کمی‌سازی اثر انرژی باریکه ذره در LET میانگین‌گیری شده روی شارش در کربن درمانی با شبیه‌سازی GATE

INC29-1015

الهام پیروزان[۱]، حجت اله ماهانی[۲]

۱. گروه فیزیک پزشکی، مرکز ملی یون درمانی ایران، صندوق پستی: ۱۴۳۹۹۵۴۷۱۱، تهران – ایران
۲. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، صندوق پستی: ۸۶۳-۱۴۳۹۵، تهران – ایران

چکیده:

کربن درمانی به‌واسطه ویژگی‌های منحصربه‌فرد دزیمتری توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. اثربخشی زیست‌شناختی نسبی (RBE) در درمان با یون کربن قویاً به پارامتر انتقال خطی انرژی ذره بستگی دارد. کمیت انتقال خطی انرژی میانگین‌گیری شده روی شارش (LET_f) یک پارامتر کلیدی بوده که به‌طور وسیعی در مدل‌های RBE-LET مورد استفاده قرار می‌گیرد. با وزن‌دهی LET روی شارش ذرات، این پارامتر قابل محاسبه است. برای کمی‌سازی LET_f، از شبیه‌سازی GATE با مدل‌سازی یک باریکه مدادی یون کربن و همچنین یک فانتوم مکعبی آب استفاده شد. در ادامه، توزیع عمقی LET_f برای گستره انرژی ۱۰۰ تا MeV/n400 کمی‌سازی شد. نتایج نشان دادند که افزایش انرژی یون کربن سبب کاهش مقدار بیشینه و ورودی (سطحی) LET_f خواهد شد. همچنین، مشارکت ذرات ثانویه تولیدی ناشی از برهمکنش‌های هسته‌ای عمدتاً در دنباله بعد از قله‌ها مشاهده شد. بنابراین، می‌توان اینگونه نتیجه گرفت که وابستگی LET_f به انرژی باریکه نقش برجسته‌ای در ارزیابی‌های زیست‌شناختی درمان و همچنین در بهینه‌سازی دز زیست‌شناختی یون کربن دارد.

کلیدواژه‌ها: یون کربن، RBE، LET، مونت کارلو، شارش

Quantifying the impact of particle beam energy on the fluence-averaged LET in carbon-ion treatment using GATE simulation

Elham Piruzan[1], Hojjat Mahani[2*]

1. Medical Physics Group, Iran National Ion Therapy Center, P.O. Box: 1439954711, Tehran, Iran.
2. Radiation Applications Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, P.O. Box: 14395-836, Tehran, Iran.

Abstract:

Due to its unique dosimetric characteristics, carbon-ion therapy is attracting a lot of interest. Relative biological effectiveness (RBE) in carbon-ion treatment strongly depends on the linear energy transfer (LET) of the particle. Fluence-averaged LET (LET_f) is a key parameter in RBE-LET models. By averaging the LET over the particle fluence, LET_f is calculated. For quantifying LET_f, the GATE simulation was performed by modeling a pencil beam of carbon-ion impinging on a cubic water tank. Then, the spatial distribution of LET_f was quantified for various therapeutic energies ranging from 100 to 400MeV/n. The results show that increasing the beam energy leads to a reduction in both $LET_{f,peak}$, and $LET_{f,surface}$. Furthermore, the contribution of secondary particles originating from nuclear interactions is more pronounced in the tail of the LET_f distribution. In conclusion, the beam energy dependency of LET_f plays a considerable role in the radiological assessment of the treatment and optimization of biological doses in carbon-ion radiotherapy.

Keywords: Carbon-ion, RBE, LET, Monte Carlo, Fluence

۱. مقدمه

طی سال‌های اخیر، علاقمندی به استفاده از ذرات باردار به‌دلیل مشخصات یکتای آن‌ها برای کاربردهای پرتودرمانی رو به افزایش بوده است. پوشش بهتر هدف و همچنین حفظ بیشتر بافت‌های سالم از جمله مزیت‌های درمان با ذرات باردار در مقایسه با فوتون‌ها است[۱]. به‌طور معمول، در هادرون درمانی ارزیابی کمی اثر زیستی با استفاده از مفهوم اثربخشی زیست‌شناختی نسبی[1] صورت می‌گیرد. این کمیت به‌صورت نسبت دز جذبی تابش مرجع مانند تابش گاما (معمولاً کبالت-۶۰) به دز ناشی از یک نوع تابش که اثر زیست‌شناختی مشابه را ایجاد می‌کند، تعریف می‌شود. کمیت RBE در درون حجم هدف متغیر بوده و به خط سلولی، دز، نوع یون و به‌ویژه پارامتر انتقال خطی انرژی[2] وابسته است[۲]. در واقع، LET توصیف کمی از کیفیت تابش باریکه است و افزایش شدید LET در انتهای برد ذره اولیه بیانگر مزیت اصلی باریکه‌های یونی است[۳]. ارزیابی توزیع مکانی LET در بافت، اهمیت ویژه‌ای برای مطالعات زیست‌شناختی پرتوی و در نتیجه طراحی درمان برای هادرون درمانی هم برای باریکه‌های پروتون و هم یون سنگین دارا می‌باشد. پارامتر LET در ICRU60 به‌صورت توان توقف الکترونی خطی محدودشده یا به عبارتی میانگین نقطه‌ای انرژی تلف‌شده توسط ذره در طی مسیر عبوری، تعریف می‌شود.

روش‌های معمول محاسبه LET شامل میانگین‌گیری روی دز (LET_d[3]) و شارش (یا در برخی ادبیات مسیر ذره) (LET_f[4]) می‌باشند. LET_f یک پارامتر کاربردی بوده که به‌طور وسیعی در مدل‌های RBE-LET مورد استفاده قرار می‌گیرد. با وزن‌دهی LET توسط شارش، این پارامتر قابل محاسبه است. رویکردهای مختلفی برای تخمین LET وجود دارند. در بعضی موارد فقط LET ذرات اولیه ارزیابی می‌شود و در موارد دیگر LET ذرات ثانویه ناشی از برهمکنش‌های هسته‌ای ذرات نیز در محاسبات لحاظ شده و در نهایت LET کل ارزیابی می‌شود. اگر چه ذرات ثانویه دارای سهم مقادیر دز کمتر نسبت به ذرات اولیه هستند، اما مشارکت آن‌ها در توزیع LET حائز اهمیت است [۴]. محاسبات LET با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو امکان‌پذیر است.

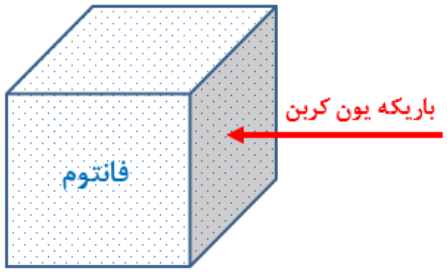
اگرچه تاکنون برخی مطالعات بر روی LET_f از طریق محاسبه و جداسازی سهم ذره اولیه و ذرات ثانویه انجام شده است[۵]، اما اثر انرژی باریکه یون کربن روی LET_f تاکنون مطالعه نشده است. اثر انرژی باریکه در درمان با چند-میدان که معمولاً با انرژی‌های متفاوت انجام می‌شود، بسیار حائز اهمیت است. بنابراین، در این مطالعه از شبیه‌سازی مونت کارلو برای کمی‌سازی اثر انرژی باریکه بر روی LET_f استفاده شد. برای این منظور، از شبیه‌ساز GATE بهره گرفته شد. امکان محاسبه دز، شار و LET نیز در این ابزار مونت کارلو مهیا می‌باشد. همچنین، در نسخه جدید آن مقادیر LET_f نیز به‌طور مستقیم قابل محاسبه است.

۲. روش کار

۲. ۱. محاسبه LET_f

شبیه سازی‌ها با ا ستفاده از کد مونت کارلوی GATE v8.2 پیاده سازی شدند. شبیه ساز GATE برپایه GEANT4 بوده و از کتابخانه‌های معتبر آن اســـتفاده می‌نماید. از کتابخانه فیزیک QGSP_BIC_EMY که یک مدل کامل و مر سوم برای هادرون درمانی ا ست، برای ترابرد ذرات و پرتوها ا ستفاده شد. این مدل، شامل کلیه اندرکنش‌های یون سنگین و ذرات ثانویه آن با ماده از قبیل پراکندگی ک ش سان و ناک ش سان، ه سته‌ای، یونیزا سیون و الکترومغناطی سی (فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون و تولید زوج) می‌باشد. هندسه شبیه‌سازی یک باریکه واگرای (۳ میلی‌رادیان) مدادی یون کربن به سمت یک فانتوم مکعبی آب با ابعاد $۳۰\times۳۰\times۳۰\ cm^3$ در نظر گرفته شد (شکل ۱). انرژی باریکه از ۱۰۰ تا ۴۰۰MeV/n با گام‌های ۵۰MeV/n متغیر لحاظ شـــد. از اکتور LET برای ارزیابی توزیع LET درون محفظه آب با اندازه وکسل برابر با $۲\times۲\times۲\ mm^3$ استفاده شد.

[1] Relative biological effectiveness (RBE)
[2] Linear energy transfer (LET)
[3] Dose-averaged LET
[4] Fluence-averaged LET



شکل ۱. هندسه شبیه‌سازی در GATE برای محاسبه توزیع مکانی LET_f در فانتوم آب.

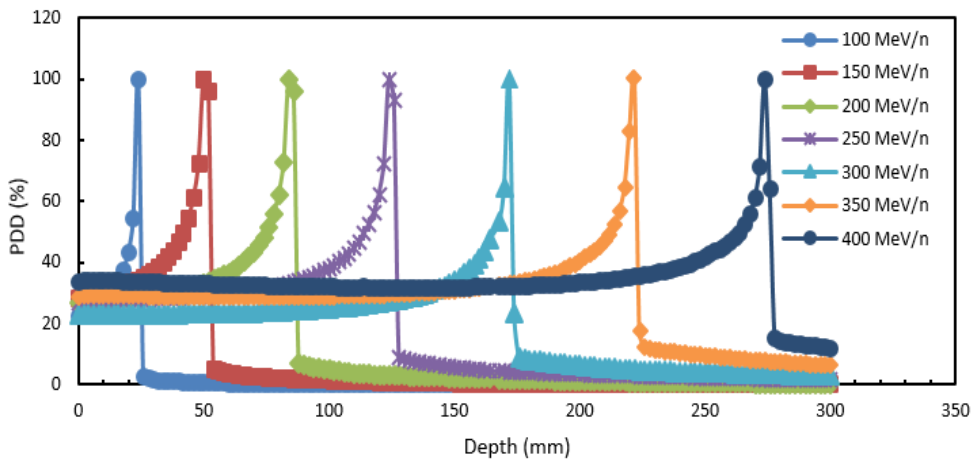
۲. ۲. اعتبارسنجی مدل‌سازی

به‌منظور اعتبارسنجی مدل‌سازی‌های مونت کارلو از اکتور دز برای محاسبات درصد دز عمقی[1] استفاده شد. از تنظیمات مشابه با اکتور LET_f از قبیل مشخصات باریکه، ابعاد/جنس فانتوم و اندازه وکسل برای این اکتور نیز استفاده شد. در تمام شبیه سازی‌ها از 10^8 تاریخچه یون کربن استفاده و دقت آماری نتایج کمتر ۱٪ محاسبه شد. برای اعتبار سنجی، برد یون کربن در آب با مقادیر منتشرشده در گزارش شماره ۷۳ از ICRU [۶] مقایسه شد.

۳. نتایج و بحث

۳. ۱. اعتبارسنجی

مقادیر PDD برای هر ۷ انرژی مورد بحث در شکل ۲ نمایش داده شده است. به‌منظور نمایش بهتر، هر PDD به مقدار بیشینه خود بهنجار شد. در حالت بهنجارشده، با افزایش انرژی باریکه، دز سطحی و دز خروجی (بعد از قله براگ) هر دو افزایش می‌یابند. در کمترین انرژی (۱۰۰MeV/n) عمق قله براگ برابر با ۲/۴ cm و در بیشترین انرژی (۴۰۰MeV/n) برابر با ۲۷/۴cm محاسبه شد که با بردهای منتشرشده در گزارش معتبر ICRU73 [۶]، با خطای کمتر از ۱٪ (در تمام ۷ انرژی مورد بحث) در توافق خوبی است. به‌عنوان مثال در انرژی ۲۵۰MeV/n (انرژی میانه در این مطالعه)، برد یون‌های کربن در آب توسط شبیه‌سازی GATE برابر با ۱۲/۴۰cm محاسبه شد که با مقدار منتشرشده در مرجع[۶] (۱۲/۴۷ cm) در حدود ۰/۵٪ اختلاف دارد.

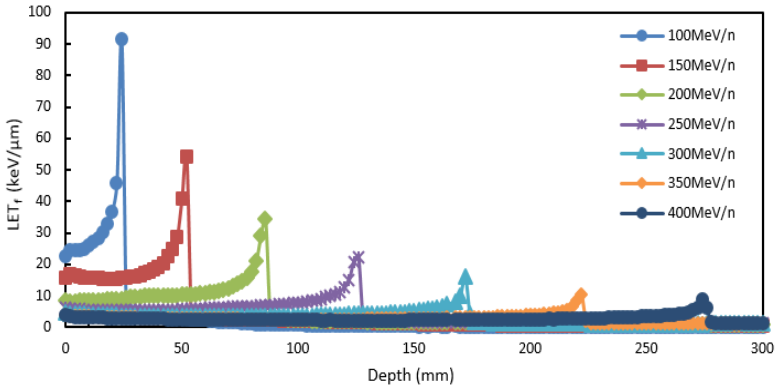


شکل ۲. درصد دز عمقی یون‌های کربن در انرژی‌های مختلف درمانی در آب.

[1] Percentage depth dose (PDD)

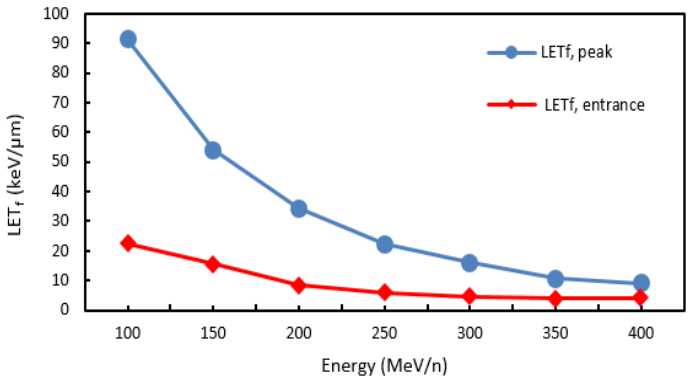
۳. ۲. توزیع عمقی LET_f

شکل ۳ منحنی‌های توزیع عمقی LET_f را برای هر ۷ انرژی مورد بحث به تصویر کشیده است. همان‌طور که انتظار می‌رفت، مکان قله LET_f نیز دقیقاً متناظر با قله براگ در PDDها (شکل ۲) است. با دقت در شکل ۳ مشخص می‌شود که با افزایش انرژی پهنای قله LET_f نیز افزایش می‌یابد و این افزایش پهنا در قله‌های براگ متناظر نیز وجود دارند. در واقع، افزایش پهنای LET_f به‌طور خودکار سبب کاهش انطباق در لبه انتهایی[1] هدف می‌شود و در صورتی‌که بعد از لبه بافت در معرض خطری وجود داشته باشد، آسیب بسیار جدی خواهد بود. شکل ۴ مقادیر ورودی و بیشینه LET_f را به تصویر کشیده است. با دقت در شکل ۴ پیداست که با افزایش انرژی باریکه، شدت قله (بیشینه منحنی) نیز کاهش می‌یابد و این رفتار تقریباً به‌صورت نمایی است. مهم‌ترین علت این رفتار، وابستگی معکوس توان توقف و LET به انرژی باریکه طبق رابطه Bethe-Bloch می‌باشد[۷]. به‌علاوه، پاشیدگی برد[2] یون‌های کربن نیز با افزایش انرژی، افزایش می‌یابد. پاشیدگی برد همچنین سبب پهن‌تر شدن منحنی LET_f نیز می‌شود. مشابه با شدت قله، مقدار LET_f ورودی نیز با افزایش انرژی باریکه کاهش می‌یابد. اهمیت LET_f ورودی در آنجاست که بیانگر آسیب زیست‌شناختی پوست بوده که معمولاً به‌عنوان یک بافت در معرض خطر در پرتودرمانی قلمداد می‌شود. به‌طور کمی، مقادیر بیشینه LET_f برابر با ۹۱/۴۸ و ۹/۰۳ keV/µm به ترتیب برای انرژی‌های ۱۰۰ و ۴۰۰MeV محاسبه شد. همچنین، مقادیر LET_f ورودی نیز برابر با ۲۲/۴۳ و ۳/۸۳ keV/µm به ترتیب برای انرژی‌های ۱۰۰ و ۴۰۰MeV محاسبه شد. همان‌طور که در شکل ۳ و شکل ۴ نشان داده شده است، بخش انتهایی هر یک از نمودارها سریعاً به مقدار صفر نمی‌رسد و دنباله‌ای با مقادیر حداقل دز وجود دارد که این امر به علت برهمکنش‌های هسته‌ای و تولید ذرات ثانویه است که برای یون‌های سنگین مانند یون کربن، اتفاق می‌افتد و این شرایط برای انرژی‌های بالاتر باریکه به‌مراتب شدیدتر است.



شکل ۳. توزیع عمقی LET_f یون‌های کربن برای انرژی‌های مختلف درمانی در آب.

[1] Distal edge
[2] Range straggling



شکل ۴. مقادیر بیشینه و ورودی LET_f یون‌های‌کربن در انرژی‌های مختلف درمانی در آب.

در کربن درمانی، طیف وسیعی از ذرات/پرتوهای ثانویه از قبیل یون‌های سنگین (به‌عنوان نمونه، ایزوتوپ‌های اکسیژن، نیتروژن، کربن، لیتیوم، برلیوم و بور)، دوتریوم، تریتیوم، هلیوم-۳، آلفا، پروتون، نوترون، گاما، دلتا، پوزیترون و الکترون تولید می‌شوند که از آن میان سهم پروتون‌ها و آلفاهای تولیدشده در امتداد مسیر ذره اولیه چشمگیرتر بوده و دز خود را بعد از قله براگ به‌جای می‌گذارند. بنابراین، اگرچه این مقادیر کم هستند، اما عمدتاً روی دنباله پس از قله تأثیرگذارند.

۴. نتیجه‌گیری

در این مطالعه توزیع کمی LET_f برای یون کربن در انرژی‌های درمانی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که شبیه‌ساز GATE ابزار مناسبی برای محاسبات LET در یون درمانی می‌باشد. همچنین، افزایش انرژی باریکه سبب کاهش مقدار LET_f و پهن‌شدگی بیشتر قله در منحنی‌های LET_f می‌شود. بنابراین، نتایج کمی LET_f باید در نرم‌افزارهای طراحی درمان و مدل‌های RBE-LET مورد نظر قرار گرفته تا آسیب زیست‌شناختی منتجه از درمان با یون کربن به‌طرز صحیح‌تری تخمین و ارزیابی شود.

۵. مراجع

1. Piruzan E. et al. “Modeling and optimization of respiratory-gated partial breast irradiation with proton beams – A Monte Carlo study”, *Comput. Biol. Med.* 2022, **147**:105666.
2. Haettner E. et al. “Experimental study of nuclear fragmentation of 200 and 400 MeV/u 12C ions in water for applications in particle therapy”, *Phys. Med. Biol.* 2013, **58**:8265–8279.
3. Schardt D., Elsasser T. “Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits”, *Rev. Mod. Phys.* 2010, **82**: 383.
4. Cirrone G.A.P. et. al. “Hadrontherapy: a Geant4-based tool for proton/ion-therapy studies, *Prog. Nucl. Sci. Technol*. 2011, **2**:207-212.
5. Romano F. 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”, *Phys. Med. Biol.* 2014, **59**:2863–2882
6. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Stopping of Ions Heavier than Helium*. ICRU Report 73, 2005.
7. Ou F.H. et al. “Gate/Geant4-based Monte Carlo simulation for calculation of dose distribution of 400 MeV/u carbon ion beam and fragments in water”, *Nucl. Sci. Tech.* 2016, **27**:83.