

## محاسبه و مقایسه آسیب مستقیم DNA ناشی از ذرات باردار سنگین در هادرون درمانی

INC29-1242

بهنام نوروزی<sup>۱</sup>، علیرضا صدرممتاز<sup>۱\*</sup>، داریوش رضایی اوچبلاغ<sup>۲</sup>

۱. دانشکده علوم، گروه فیزیک، دانشگاه گیلان، رشت- ایران

۲. دانشکده مهندسی انرژی و فیزیک، گروه کاربرد پرتوها، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران- ایران

## چکیده:

در سال‌های اخیر، استفاده از یون‌های سنگین در پرتودرمانی به علت اثربخشی زیستی بیشتر نسبت به سایر پرتوها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه به شبیه‌سازی آسیب‌های وارد شده بر DNA در یک مدل سلول انسانی ناشی از فرود باریکه‌های پروتون (62 MeV) و یون‌های هلیوم-۴ (5/61 MeV/n)، کربن-۱۲ (3/113 MeV/n) و اکسیژن-۱۶ (4/133 MeV/n) پرداخته شده است. نخست در مقیاس میکروسکوپی، طیف انرژی ذرات اولیه در محل قله براگ به‌عنوان یک فضای فاز ذخیره شد. سپس، این فضای فاز به‌عنوان چشمه در مقیاس میکروسکوپی استفاده شد. نتایج نشان دادند که با افزایش انتقال خطی انرژی ذره اولیه، آسیب DNA به ازای یک رویداد نیز افزایش پیدا می‌کند. در پایان، ضریب اثربخشی نسبی زیستی از روی بازده آسیب دورشته‌ای DNA محاسبه و مقایسه گردید. برای انرژی‌های مورد مطالعه، اثربخشی نسبی زیستی یون هلیوم-۴ بیشتر از کربن-۱۲ و اکسیژن-۱۸ به دست آمد؛ بنابراین، اثربخشی نسبی زیستی رابطه مستقیمی با انتقال خطی انرژی ندارد.

کلیدواژه‌ها: هادرون درمانی، آسیب DNA، زیست‌شناختی پرتو، شبیه‌سازی مونت کارلو، Geant4

### Calculation and comparison of direct DNA damage caused by heavy charged particles in hadron therapy

B. Norouzi<sup>1</sup>, A. Sadremomtaz<sup>1\*</sup>, D. Rezaey Uchbelagh<sup>2</sup>

1. Department of Physics, Guilan of University, Rasht, Iran.

3. Department of Nuclear Engineering and Physics, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran.

**Abstract:**

In recent years, the use of heavy ions in radiotherapy has received much attention due to its higher biological effectiveness compared to other radiations. In this study, the DNA damage induced by incident beams of charged particles such as protons (62 MeV) and helium-4 (61.5 MeV/n), carbon-12 (113.3 MeV/n) and Oxygen-16 (133.4 MeV/n) ions has been examined in a human cell model. First, at the macroscopic scale, the energy spectrum of primary particles was stored as a phase space at the Bragg peak location. Then, it was used as a source at the microscopic scale. The results showed that by increasing the linear energy transfer of primary particles, the DNA damage per event also increases. In the end, the relative biological effectiveness was calculated and compared based on the yield of DNA double-strand break. For the studied energies, the relative biological effectiveness of helium-4 ion was greater than carbon-12 and oxygen-18. Therefore, relative biological effectiveness is not directly related to linear energy transfer.

**Keywords:** Hadron therapy, DNA damage, Radiobiology, Monte Carlo simulation, Geant4

## ۱. مقدمه

یکی از برتری‌های باریکه ذرات باردار سنگین بر تابش فوتونی برای درمان سرطان، وجود یک قله براگ<sup>۱</sup> تیز در انتهای برد آن‌ها است که غالب انرژی خود را در آن ناحیه بر جای می‌گذارند. نتیجه مشهود آن، سپارش بیشینه دوز در تومور و محافظت بیشینه از بافت‌های سالم مجاور است [۱، ۲]. در حال حاضر، پرتون‌درمانی و کربن‌درمانی به‌طور گسترده در سطح جهان مورد استفاده قرار می‌گیرد و مطالعات پراکنده‌ای پیرامون استفاده از دیگر ذرات باردار مانند یون‌های هلیوم-۴، لیتیوم-۷ و اکسیژن-۱۶ انجام شده است [۳، ۴]. در عمل یعنی در فضای بالینی و در سیستم طراحی درمان، اثربخشی نسبی زیستی<sup>۲</sup> (RBE) را برای پروتون برابر با ۱/۱ در نظر می‌گیرند، در حالی که در مطالعات تجربی نشان داده شده است که این مقدار ثابت نبوده و تا ناحیه قله براگ یک‌روند افزایشی دارد [۵]. این پارامتر برای باریکه‌های ذرات باردار به عواملی مانند نوع ذره، آهنگ دوز، میزان نهشت انرژی و نوع سلول یا بافت بستگی دارد [۶، ۷]. شبیه‌سازی به روش مونت کارلو یک ابزار امیدوارکننده در مطالعات رادیوبیولوژی است، زیرا چشم‌انداز روشنی برای ابزارهای پیشرفته‌تر وجود دارد که می‌توانند در مطالعات چند رشته‌ای، در زمینه‌های فیزیک، پزشکی، زیست‌شناسی و شیمی استفاده شوند [۸]. در مقیاس میکروسکوپی که با هندسه‌های سلولی سروکار داریم، استفاده از هر کد مونت کارلو مناسب نیست بلکه باید بتواند از روش ساختار رد<sup>۳</sup> پیروی کند [۹]. این نوع کدها با در نظر گرفتن تمام جزئیات برهمکنش‌های فیزیکی در فضای میکرو و نانومتری از دقت به نسبت بالایی در شبیه‌سازی اثرات زیستی سلول برخوردار هستند. هوانگ<sup>۴</sup> و همکاران با کمک دو کد مونت کارلوی FLUKA (در مقیاس ماکروسکوپی) [۱۰] و MCDS (در مقیاس میکروسکوپی) [۱۱]، ضریب RBE را برای گستره‌ای از انرژی‌های باریکه یون کربن-۱۲ تا ۳۰۰ MeV/n محاسبه کردند [۱۲]. اویو<sup>۵</sup> و همکاران همین روند را با کمک ابزار شبیه‌ساز Geant4 [۱۳] برای انرژی‌های بالاتر کربن-۱۲ تا ۴۰۰ MeV/n به دست آورده‌اند [۱۴]. گنج و همکاران آسیب‌های مستقیم ناشی از ذرات پروتون و کربن-۱۲ به ترتیب با انرژی ۶۲ MeV و ۱۱۴/۵ MeV/n را با Geant4-DNA محاسبه کردند [۱۵]. کنتمیریس<sup>۶</sup> و همکاران با همان کدهای ذکر شده، RBE را برای یک باریکه بالینی پروتون، کربن-۱۲، هلیوم-۴، لیتیوم-۷، باریم-۱۰ و بریلیم-۱۰ محاسبه کردند [۱۶]. در این مطالعه، با استفاده از ابزار Geant4-DNA آسیب‌های مستقیم القا شده در یک مدل سلول انسانی ناشی از باریکه‌های درمانی پروتون و یون‌های هلیوم-۴، کربن-۱۲ و اکسیژن-۱۶ با پیاده‌سازی یک الگوریتم خوشه‌بندی موسوم به خوشه‌بندی فضایی مبتنی بر چگالی با نویز<sup>۷</sup> (DBSCAN)، شبیه‌سازی و مقدار RBE تقریب زده شد.

## ۲. روش کار

در این شبیه‌سازی از کد Geant4.11 با افزونه Geant4-DNA استفاده شد. در این مطالعه از دو لیست فیزیکی استفاده شده است. در مرحله ماکروسکوپی برای رسم قله براگ فیزیک-لیست QGSB\_BIC و در مرحله میکروسکوپی فیزیک-لیست G4EmDNAPhysics\_option2 که برای شبیه‌سازی در ابعاد سلولی توصیه شده است، به‌عنوان کلاس تعریف فیزیک برهمکنش‌ها تعریف گردیدند. این کلاس شامل مدل‌های فیزیکی مختلفی برای فرآیندهای تحریک، یونیزاسیون، پراکندگی هسته‌ای، گیراندازی الکترون، افزایش و کاهش بار است [۱۷]. در مرحله اول، یک باریکه پروتون و یون‌های هلیوم-۴، کربن-۱۲ و اکسیژن-۱۶ به ترتیب با انرژی ۶۲ MeV، ۶۱/۵ MeV/n، ۱۱۳/۳ MeV/n و ۱۳۳/۴ از یک چشمه صفحه‌ای دایروی با قطر ۱/۵ mm طوری گسیل گردید که به یک فانتوم آب با ابعاد ۲۰×۲۰×۲۰ cm<sup>3</sup> اصابت کند. تمام اطلاعات مربوط به ذرات ثانویه تولید شده در قله براگ در یک فضای فاز با ابعاد ۳×۳×۰/۳ ذخیره شدند. مکان قله براگ برای تمام باریکه‌ها در عمق تقریبی ۳ cm قرار دارد. در مرحله دوم، فضای فاز تولید شده در مرحله اول، به‌عنوان یک چشمه سطحی دایروی با قطر ۱۰ μm مقیاس بندی شد تا مدل سلولی را تحت

<sup>1</sup> Bragg peak

<sup>2</sup> Relative Biological Effectiveness

<sup>3</sup> Track structure

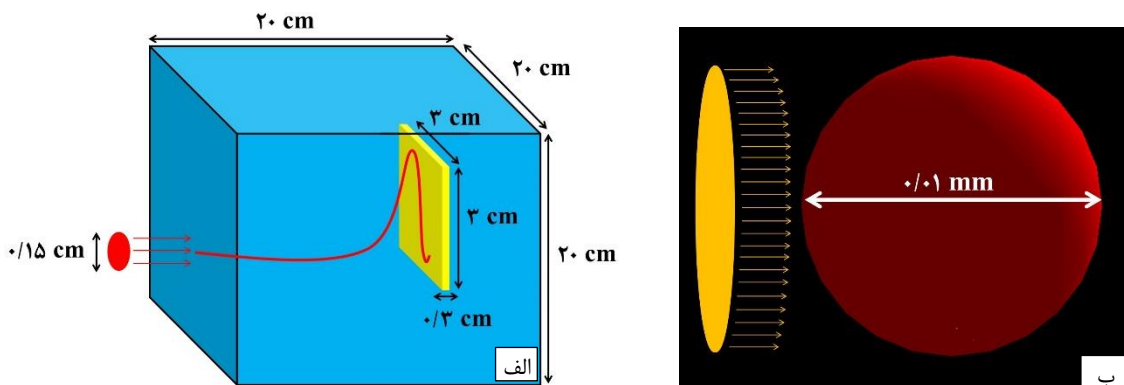
<sup>4</sup> Huang

<sup>5</sup> Ou

<sup>6</sup> Kantemiris

<sup>7</sup> Density-based spatial clustering of applications with noise

تابش قرار دهد. فرض شده است که یک سلول نوعی حاوی ۶ میلیارد جفت باز<sup>۱</sup> است. شکل ۱ هندسه مرحله‌های ۱ و ۲ را در دو مقیاس متفاوت نشان می‌دهد.

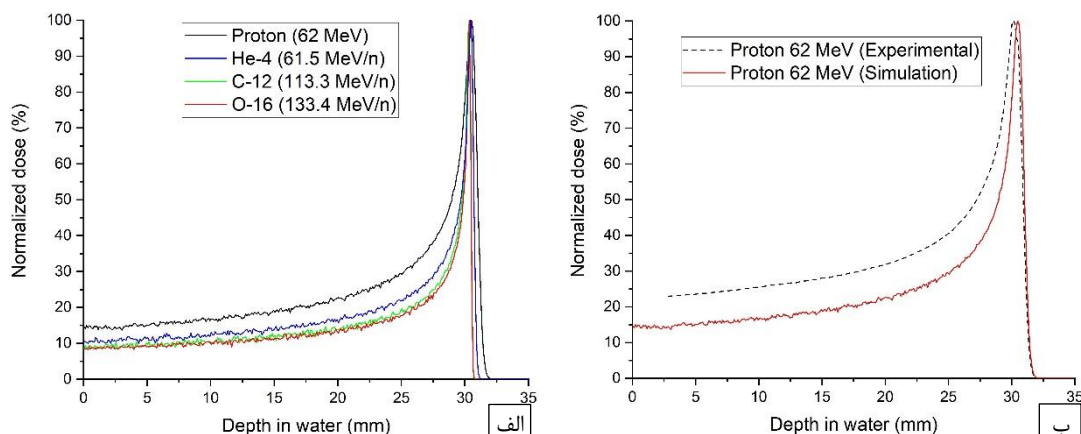


شکل ۱. پیکربندی هندسه در مرحله اول برای کسب فضای فاز در محل قله براگ (الف). پیکربندی در مرحله دوم شامل یک سلول انسانی نوعی به قطر ۱ میکرومتر که تحت تابش یکنواخت از ذرات ثانویه موجود در فضای فاز تولیدشده در مرحله اول قرار گرفته است (ب). برای محاسبه آسیب‌های DNA، از یک الگوریتم خوشه‌بندی DBSCAN برای دسته‌بندی آسیب‌ها بر اساس مرجع [۱۸] عمل کردیم. برای تعیین آستانه انرژی لازم به منظور ثبت یک شکست تک‌رشته‌ای<sup>۲</sup> DNA (SSB)، از یک تابع خطی در گستره ۵-۳۷/۵ eV استفاده شده است. اگر دو آسیب SSB در دو رشته مقابل و در فاصله کمتر از ۱۰ جفت باز یا ۳/۴ nm به وقوع بپیوندند، یک شکست دورشته‌ای<sup>۳</sup> DNA (DSB) ثبت می‌شود. با پیروی از رابطه ۱، با تقسیم بازه آسیب شکست دورشته‌ای DNA (بهنجارشده به ازای یک گری دوز نهشت‌شده و به ازای یک جفت باز) حاصل از باریکه موردنظر بر بازه آسیب حاصل از تابش مرجع یعنی کبالت-۶۰ می‌توان ضریب RBE را به دست آورد [۱۴].

$$(1) \quad RBE = \frac{DSB_{ion} (Gy^{-1}Gbp^{-1})}{DSB_{Cobalt} (Gy^{-1}Gbp^{-1})}$$

### ۳. یافته‌ها و بحث

شکل ۲-الف قله براگ هر چهار تابش موردنظر (باریکه پروتون و یون‌های هلیوم-۴، کربن-۱۲ و اکسیژن-۱۶ به ترتیب بانرژی ۶۲ MeV، ۶۱/۵ MeV/n، ۱۱۳/۳ MeV/n و ۱۳۳/۴ MeV/n) را نشان می‌دهد. در شکل ۲-ب، با استفاده از داده‌های تجربی مرجع [۱۹] شبیه‌سازی انجام‌شده مورد صحت‌سنجی قرار گرفته است.



شکل ۲. (الف). پروفایل عمقی دوز برای باریکه‌های ذرات باردار مورد مطالعه (ب). صحت‌سنجی داده‌های شبیه‌سازی با داده‌های تجربی برای باریکه پروتون ۶۲ MeV بر اساس مرجع [۱۹]

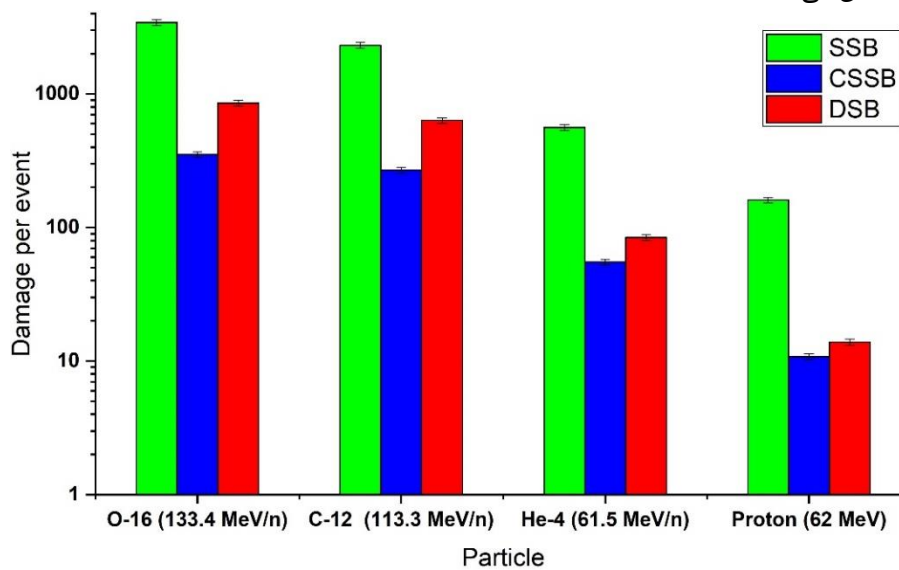
برد پروتون بانرژی ۶۲ MeV حاصل از شبیه‌سازی برابر با ۳۰/۴۵ mm به دست آمد که نسبت به مقدار تجربی ۳۰/۲ mm دارای اختلافی کمتر از ۱٪ است. البته دنباله طیف اختلافی بیشتر از ۱۰٪ را نشان می‌دهد که این می‌تواند به این

<sup>1</sup> Base pair

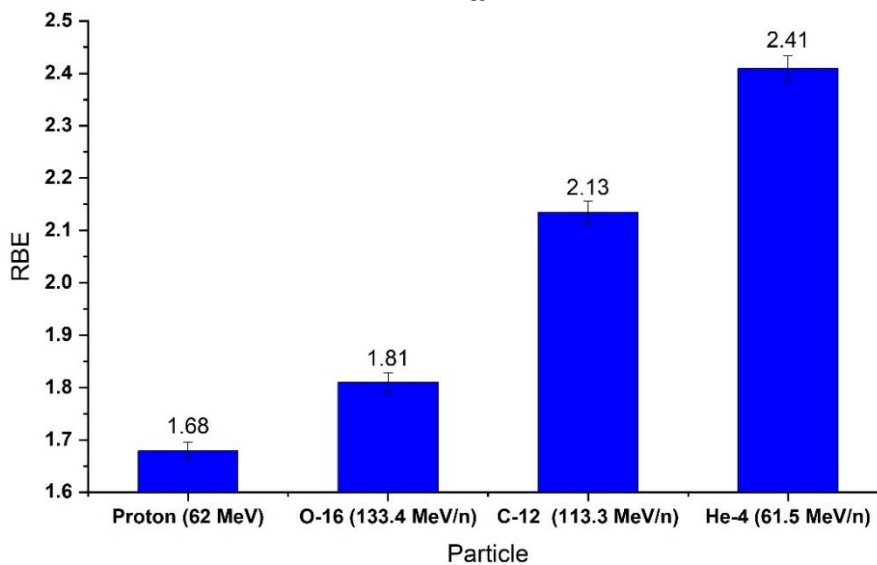
<sup>2</sup> Single Strand Break

<sup>3</sup> Double Strand Break

نکته برگردد که در شبیه‌سازی سیستم شتاب‌دهنده باریکه و اجزای آن شبیه‌سازی نشده است. البته نوع لیست فیزیکی انتخاب‌شده نیز اثرگذار است. در نسخه بعدی این مقاله، قصد داریم اثر حضور شتاب‌دهنده بر برد پروتون و همچنین اثر لیست‌های فیزیکی مختلف (الکترومغناطیس استاندارد و هادرونی) را بررسی کنیم. شکل ۳ مقایسه‌ای از آسیب‌های DNA (SSB و DSB) را برای چهار تابش موردنظر به نمایش گذاشته است. در این شکل میزان آسیب تکررشته‌ای پیچیده<sup>۱</sup> (CSSB) که عبارت است از تجمع SSB ها در یک‌رشته از DNA، نیز نشان داده شده است. میزان آسیب‌ها به یک‌ذره اولیه بهنجار شده است. میله‌های خطا به‌اندازه ۵ درصد داده‌ها تعیین شده‌اند. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است هر چه ذره باردار سنگین‌تر باشد یا به عبارتی انتقال انرژی خطی<sup>۲</sup> (LET) بیشتری داشته باشد، میزان آسیب به ازای یک رویداد افزایش پیدا می‌کند. البته میزان دوز نهشت شده نیز افزایش پیدا می‌کند. ناگفته نماند برای محاسبه RBE تنها میزان DSB بهنجار شده با یکای  $Gy^{-1}Gbp^{-1}$  حائز اهمیت است. شکل ۴ مقایسه‌ای از مقدار RBE به‌دست‌آمده را نشان می‌دهد.



شکل ۳. مقایسه‌ای از میزان شکست تکررشته‌ای (SSB)، شکست تکررشته‌ای پیچیده (CSSB) و شکست دورشته‌ای (DSB) برای تابش‌های مورد مطالعه.



شکل ۴. مقایسه‌ای از مقدار اثربخشی زیستی نسبی (RBE) برای ذرات باردار مورد مطالعه نسبت به تابش کبالت-۶۰.

<sup>1</sup> Complex Single Strand Break

<sup>2</sup> Linear Energy Transfer

جدول ۱ میزان سپارش دوز بهنجارشده در سلول را با یکای سانتی گری به ازای یک‌ذره اولیه (cGy/particle) درج کرده است. تعداد ذرات اولیه ۱۰۰۰۰ انتخاب شد که خطای آماری محاسبه دوز به کمتر از ۱ درصد برسد.

جدول ۱. میزان سپارش دوز در حجم سلول بهنجارشده به ازای یک‌ذره اولیه (cGy/particle)

ذره فرودی	انرژی اولیه	دوز نهشت شده در سلول
پروتون	۶۲ MeV	۲/۲۲۳
هلیوم-۴	۶۱/۵ MeV/n	۹/۳۶۲
کربن-۱۲	۱۱۳/۳ MeV/n	۷۹/۸۲
اکسیژن-۱۶	۱۳۳/۴ MeV/n	۱۲۶/۵

نتایج در شکل ۳ نشان می‌دهند که تعداد آسیب DNA ناشی از ذرات باردار سنگین‌تر به ازای یک‌ذره فرودی بیشتر از ذرات باردار سبک‌تر است. این با نتایج مرجع [۱۵] مطابقت دارد. جدول ۲ مقایسه‌ای از بازده آسیب را به صورت کمی نشان می‌دهد.

جدول ۲. تعداد آسیب DNA

ذره فرودی	انرژی اولیه	شکست تکرشته‌های شکست تکرشته‌ای پیچیده	شکست دورشته‌ای
پروتون	۶۲ MeV	۱۰/۷۹۷	۱۳/۹۰۲
هلیوم-۴	۶۱/۵ MeV/n	۵۶۲/۰۹	۸۴/۰۱۰
کربن-۱۲	۱۱۳/۳ MeV/n	۲۳۰۹/۳	۶۳۴/۶۲
اکسیژن-۱۶	۱۳۳/۴ MeV/n	۳۴۲۲/۳	۸۵۳/۱۲

بر اساس شکل ۴ مقدار RBE برای پروتون با انرژی ۶۲ MeV حدود ۱/۶۸ به دست آمد که بیانگر آن است که مقدار معمول ۱/۱ مورداستفاده در سیستم طراحی درمان قابل‌بازنگری است. مقدار RBE برای یون‌های هلیوم-۴، کربن-۱۲ و اکسیژن-۱۶ با انرژی‌های مورد مطالعه به ترتیب ۰/۴۳، ۰/۲۶ و ۰/۷۷٪ نسبت به پروتون با انرژی ۶۲ MeV افزایش پیدا کرده است. هرچند LET یون هلیوم کمتر از دیگر یون‌های سنگین است ولی RBE آن به نسبت بیشتر شده است و این بیانگر آن است که رابطه LET و RBE یک رابطه مستقیم و خطی نیست و عوامل مهمی چون نوع ذره و سطح مقطع‌های فیزیکی آن می‌توانند دخالت داشته باشند. اینکه چرا RBE برای یون هلیوم بیشتر از یون‌های کربن-۱۲ و اکسیژن-۱۶ به دست آمده است به مقدار LET آن‌ها مرتبط است. دقت شود که لزوماً سبک‌تر بودن یک‌ذره به معنی کمتر بودن LET آن نیست و میزان انرژی آن نیز اهمیت دارد. بر اساس مرجع [۲۰]، مقدار RBE برای پروتون در برخی از انرژی‌هایی که در آن LET یکسان (و نه انرژی یکسان) با یون سنگینی همچون کربن-۱۲ دارد، بیشتر از مقدار RBE برای آن یون کربن به دست داده است.

#### ۴. نتیجه‌گیری

از دید شبیه‌سازی می‌توان نتیجه گرفت که یون‌های هلیوم-۴، کربن-۱۲ و اکسیژن-۱۶ به ترتیب با انرژی‌های MeV/n ۶۱/۵، MeV/n ۱۱۳/۳ و MeV/n ۱۳۳/۴ نسبت به پروتون از لحاظ زیستی دارای اثربخشی بیشتری هستند؛ بنابراین، برای تومورهای در عمق حدود ۳ cm استفاده از یون‌های سنگین ذکر شده به جای پروتون توصیه می‌شود. هرچند مطالعات بیشتری در مورد تولید ذرات ثانویه بلند برد مانند نوترون و فوتون و همچنین در نظر گرفتن آسیب‌های غیرمستقیم حاصل از رادیولیز آب، قبل از فاز بالینی ضروری است.

## ۵. مراجع

1. Rossi, S. (2022). Hadron Therapy Achievements and Challenges: The CNAO Experience. *Physics*, 4(1), 229-257.
2. Facoetti, A. Barcellini, A. Valvo, F. & Pullia, M. (2019). The Role of Particle Therapy in the Risk of Radio-induced Second Tumors: A Review of the Literature. *Anticancer research*, 39(9), 4613–4617.
3. Tommasino, F. Scifoni, E. & Durante, M. (2016). New Ions for Therapy. *International journal of particle therapy*, 2(3), 428–438.
4. Kempe, J. Gudowska, I. & Brahme, A. (2007). Depth absorbed dose and LET distributions of therapeutic 1H, 4He, 7Li, and 12C beams. *Medical physics*, 34(1), 183–192.
5. Paganetti, H. Blakely, E. & et al. (2019). Report of the AAPM TG-256 on the relative biological effectiveness of proton beams in radiation therapy. *Medical physics*, 46(3), e53–e78.
6. Paganetti H. (2003). Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy. *Technology in cancer research & treatment*, 2(5), 413–426.
7. Hirayama, R. Uzawa, A. & et al. (2015). Determination of the relative biological effectiveness and oxygen enhancement ratio for micronuclei formation using high-LET radiation in solid tumor cells: An in vitro and in vivo study. *Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis*, 793, 41–47.
8. Chatzipapas, K. P. Papadimitroulas, & et al. (2020). Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: Quantifying the Radiobiological Damage Using Monte Carlo Simulations. *Cancers*, 12(4), 799.
9. Nikjoo, H. Uehara, S. & et al. (1998). Track structure in radiation biology: theory and applications. *International journal of radiation biology*, 73(4), 355–364.
10. Ferrari A, Sala P R, Fasso A and Ranft J 2005 *FLUKA: a Multi-Particle Transport Code CERN-2005-10* (Geneva: The European Organization for Nuclear Research).
11. Semenenko V A and Stewart R D 2004 A fast Monte Carlo algorithm to simulate the spectrum of DNA damages formed by ionizing radiation *Radiat. Res.* 161 451–7.
12. Huang, Y. W. et al. (2015). Monte Carlo simulations of the relative biological effectiveness for DNA double strand breaks from 300 MeV u<sup>-1</sup> carbon-ion beams. *Physics in Medicine & Biology*, 60(15), 5995.
13. Agostinelli, S. Allison, J. Amako, K. et al. (2003). GEANT4—a simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A* 506 (3), 250–303.
14. Ou, H. et al. (2018). Monte Carlo simulation of the relative biological effectiveness and DNA damage from a 400 MeV/u carbon ion beam in water. *Applied Radiation and Isotopes*, 136, 1-9.
15. Ganjeh, Z. A. et al. (2021). Calculation of direct DNA damages by a new approach for carbon ions and protons using Geant4-DNA. *Radiation Physics and Chemistry*, 179, 109249.
16. Kantemiris, I. Pappas, E. P. Lymperopoulou, G. Thanasas, D. & Karaiskos, P. (2023). Monte Carlo-Based Radiobiological Investigation of the Most Optimal Ion Beam Forming SOBP for Particle Therapy. *Journal of Personalized Medicine*, 13(1), 23.
17. S. Incerti, G. Baldacchino, M.A. Bernal, R. Capra, R. and et al. (2010). The GEANT4-DNA project. *Int. J. Model. Simulation, Sci. Comput.* 01, 157–178.
18. Francis, Z. Villagrasa, C. & Clairand, I. (2011). Simulation of DNA damage clustering after proton irradiation using an adapted DBSCAN algorithm. *Computer methods and programs in biomedicine*, 101(3), 265–270.
19. Cirrone, G. A. P. Cuttone, G. et al. (2017). Clinical and Research Activities at the CATANA Facility of INFN-LNS: From the Conventional Hadrontherapy to the Laser-Driven Approach. *Frontiers in oncology*, 7, 223
20. Jones, Bleddyn & Hill, Mark. (2020). The physical separation between the LET associated with the ultimate relative biological effect (RBE) and the maximum LET in a proton or ion beam. *Biomedical Physics & Engineering Express*. 6.