

## ارزیابی اثرات زیست‌شناختی نسبی باریکه پروتونی مورداستفاده در درمان سرطان

INC29-1312

فاطمه رهنما<sup>۱\*</sup>، علی اصغر مولوی<sup>۲</sup>، بهنام آزادگان<sup>۱</sup>، رضا شمس آبادی<sup>۱</sup>

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، صندوق پستی ۹۶۱۷۹۷۶۴۸۷، سبزوار-ایران.

۲- گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه فردوسی، مشهد-ایران.

## چکیده:

پروتون درمانی شکلی رایج از پرتودرمانی خارجی است بطوریکه امروزه، به‌عنوان یکی از روش‌های درمانی موثر در درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به اهمیت قله براگ باریکه پروتونی در درمان سرطان، لازم است تا مقادیر اثربخشی زیست‌شناختی نسبی (RBE) باریکه پروتونی مورد ارزیابی قرار گیرد. بنابراین، میزان RBE پرتوهای پروتون با انرژی‌های مختلف از طریق شبیه‌سازی مونت‌کارلو بررسی شده است. برای محاسبه مقادیر RBE باریکه پروتونی در اطراف قله براگ، ابتدا انرژی پروتون‌ها توسط کد MCNPx محاسبه شد. در نهایت، میزان RBE برای پروتون‌های با انرژی‌های مختلف در مکان قله براگ توسط ابزار GEANT4، با تخمین شکست‌های دو رشته‌ای در مولکول DNA بدست آمد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که، مقادیر RBE برای باریکه پروتونی با انرژی‌های مختلف در اطراف قله براگ، به شدت به انرژی پروتون وابسته است. همچنین، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقدار RBE در انرژی‌های پایین (زیر 1 MeV) بسیار بیشتر از مقادیر محاسبه شده در انرژی‌های بالا است. با توجه به مقادیر RBE محاسبه شده در این مطالعه می‌توان چنین استنباط نمود که باریکه پروتونی، آسیب‌های زیست‌شناختی بیشتری نسبت به باریکه‌های فوتونی ایجاد می‌نماید که می‌تواند در درمان سرطان موثر واقع شود.

**کلیدواژه‌ها:** پروتون تراپی، اثربخشی زیست‌شناختی نسبی، شکست‌های تک‌رشته‌ای، شکست‌های دو رشته‌ای، شبیه‌سازی مونت‌کارلو.

**Assessment of the relative biological effectiveness of proton beam used for cancer treatment**Fatemeh Rahnamafar<sup>1\*</sup>, Ali Asghar Mowlavi<sup>2</sup>, Behnam Azadegan<sup>1</sup>, Reza Shamsabadi<sup>1</sup>

Physics department, Faculty of science, Hakim Sabzevari University, P.O.BOX: 9617976487, Sabzevar, Iran.

Physics department, Faculty of science, Ferdosi University, Mashhad, Iran.

**Abstract:**

Proton therapy is a common form of external radiation therapy which considered as one of the effective modalities in cancer treatment. Due to the importance of Bragg peak of the proton beam in cancer treatment, it is necessary to evaluate the relative biological effectiveness (RBE) of proton beam. Therefore, the RBE values corresponding the proton beams with different energies has been investigated using Monte Carlo simulation. To calculate the RBE values of the proton beam around the Bragg peak, first the proton energies were calculated by the MCNPx Monte Carlo code. Finally, the RBE values for different energies of proton beams around the Bragg peak were calculated by GEANT4 tool through estimation of the double-stranded breaks in the DNA molecule. The results showed that RBE values for proton beams with different energies around the Bragg peak are strongly dependent on the proton energy. Also, the results showed that the RBE values of low energy proton (under 1 MeV) is much higher than those calculated for high energies. According to the calculated RBE values in this study, it can be concluded that proton beam can cause more biological damage than photon beams, which can be effective in cancer treatment.

**Keywords:** Proton therapy, Relative biological effectiveness, single strand breaks, double strand breaks, Monte Carlo simulation.

## ۱. مقدمه

سرطان، از جمله عوامل عمده مرگ‌ومیر در جهان به‌شمار می‌رود که امروزه استفاده از جراحی به همراه پرتودرمانی توسط پرتوهای یونیزان، به‌عنوان روش‌های درمانی متعارف در درمان سرطان شناخته می‌شوند (۱). تابش‌دهی سلول-های سرطانی می‌تواند سبب ایجاد آسیب به مولکول‌ها DNA و در نهایت موجب مرگ سلول شود. آسیب‌های ایجادشده در مولکول DNA می‌تواند به دو دسته مستقیم یا غیر مستقیم تقسیم‌بندی شوند. در برخورد مستقیم، با عبور ذرات پرتوی یا فوتون از مجاورت مولکول‌های بزرگی نظیر DNA، RNA یا پروتئین، مولکول‌ها یونیزه یا برانگیخته می‌شوند. اثرات غیرمستقیم ناشی از برخورد پرتو با سیتوپلاسم است که رادیکال‌های آزاد تولید می‌کند. چون ۷۰ تا ۸۰ درصد جرم موجود زنده از آب تشکیل شده است، اکثر آسیب‌های ایجادشده توسط پرتو، از برخورد غیرمستقیم پرتو با مولکول‌های آب و تولید رادیکال‌های آزاد ناشی می‌شوند (۳). بطور کلی صرف نظر از مستقیم یا غیرمستقیم بودن آسیب، آسیب‌های ایجادشده توسط پرتوهای یونیزان به DNA وارد می‌شود را می‌توان به سه دسته کلی تقسیم کرد (۳):

الف) آسیب‌های تک رشته‌ای (SSB)<sup>۱</sup>: اگر تابش‌های یونیزان با ماکرومولکول DNA برهم‌کنش کنند و باعث جدایی یکی از زنجیره‌های قند-فسفات از میان یا کناره ساختار مولکولی نردبانی شود، این نوع شکست را، شکست تک‌رشته‌ای می‌نامند. ب) آسیب‌های دو رشته‌ای (DSB)<sup>۲</sup>: اگر فاصله‌ی آسیب‌های ایجادشده روی نردبان DNA کمتر از ۱۰ جفت باز باشد و این آسیب‌ها در دو رشته‌ی متقابل یکدیگر رخ بدهند، آسیب‌های دو رشته‌ای ایجاد می‌شوند. ج) آسیب بازهای آلی (BD)<sup>۳</sup>: زمانی رخ می‌دهد که انرژی منتقل‌شده به DNA در محل‌ها، بیش از انرژی آستانه برای ایجاد یک آسیب باشد (۴).

امروزه مطالعات بسیاری جهت استفاده از باریکه‌های پروتونی در درمان سرطان به انجام رسیده است (۵)، بطوریکه پروتون‌تراپی، به‌عنوان یکی از روش‌های موثر در درمان انواع متفاوتی از سرطان‌ها در مراکز بالینی تلقی می‌شود. استفاده از باریکه‌های پروتونی در درمان سرطان، به‌علت برهم‌کنش فیزیکی متفاوت نسبت به فوتون‌ها و اعمال دز متمرکز در ناحیه براگ، در حال توسعه می‌باشد. بیشترین میزان انتقال خطی انرژی برای باریکه پروتونی در ناحیه انتهای مسیر که به قله براگ مشهور است، می‌باشد و موجب ذخیره بیشتر دز در این ناحیه می‌شود. این میزان دز در نهایت، می‌تواند موجب ایجاد آسیب بیشتر به بافت سرطانی شود؛ درحالی که آسیب به بافت‌های سالم مجاور، کاهش می‌یابد. با تنظیم میزان انرژی پروتون‌ها، می‌توان قله براگ مربوطه را درون بافت سرطانی تنظیم کرد و بیشترین میزان آسیب را به بافت سرطانی رساند.

از آنجاکه تابش‌های مختلف، موجب ایجاد آسیب‌های زیست‌شناختی نسبی مختلفی در بافت مورد نظر می‌شوند و اثر زیست‌شناختی نسبی پرتوهای مورد استفاده در پروتون‌درمانی و بررسی مکانیسم‌های تاثیرگذار در درمان سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، از این‌رو هدف از انجام مطالعه، حاضر محاسبه میزان RBE باریکه‌های پروتونی با انرژی‌های مختلف از طریق شبیه‌سازی مونت‌کارلو می‌باشد.

## ۲. روش کار

<sup>۱</sup> Single Strand Break

<sup>۲</sup> Double Strand Break

<sup>۳</sup> Base Damage

برای محاسبه مقادیر RBE مربوط به باریکه پروتونی در اطراف قله براگ، ابتدا انرژی پروتون‌ها توسط کد MCNPx محاسبه شد. برای این منظور، مکعب ساده‌ای به ضلع ۳۰ سانتی‌متر که توسط آب پر شده بود توسط باریکه پروتونی با انرژی ۶۲ مگاالکترون ولت مورد تابش‌دهی قرار گرفت. در واقع از آنجا که، برای درمان تومورهای چشمی توسط باریکه پروتونی از پروتون‌هایی با انرژی ۶۲ تا ۲۰۰ MeV استفاده می‌شود، در این مطالعه، کمترین مقدار انرژی پروتون (۶۲ مگاالکترون‌ولت) در نظر گرفته شده است.

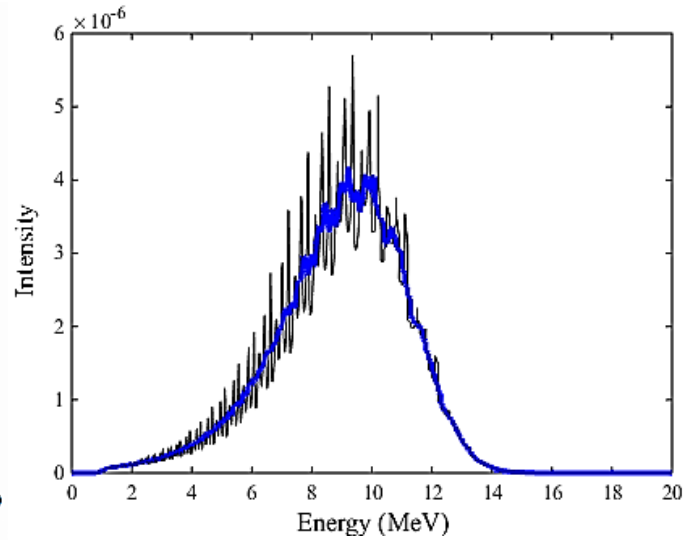
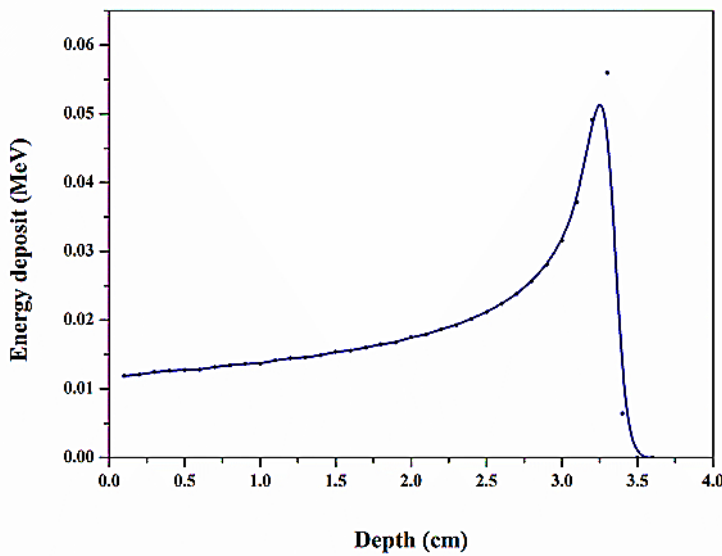
در نهایت، مقادیر RBE برای انرژی‌های مختلف پروتون‌ها در مکان قله براگ با استفاده از ابزار GEANT4 و افزونه GEANT4-DNA محاسبه شده است. در این مطالعه، مقادیر RBE با تخمین شکست‌های دو رشته‌ای در بافت با استفاده از شکل اتمی هندسه DNA مورد محاسبه قرار گرفته است. محاسبه شکست‌های ایجاد شده در مولکول DNA ناشی از باریکه‌های پروتونی با انرژی‌های مختلف در مکان قله براگ، از طریق برآورد مکان و انرژی ذخیره‌شده در هر برخورد، مورد مطالعه قرار گرفت بطوری‌که اگر انرژی ذخیره‌شده در هر یک از اتم‌های تشکیل‌دهنده قند-فسفات، بیشتر از انرژی آستانه در نظر گرفته‌شده به مقدار  $10/79 \text{ eV}$  (۶) باشد، به‌عنوان یک شکست تک‌رشته‌ای در نظر گرفته‌شد. هم‌چنین، اگر دو برخورد تک‌رشته‌ای در فاصله کمتر از ۱۰ جفت باز (حدود  $3/4 \text{ nm}$ ) در رشته‌های مختلف هندسه DNA مورد شبیه‌سازی ایجاد شود، به‌عنوان یک آسیب دورشته‌ای در نظر گرفته می‌شود. سپس میزان RBE به‌عنوان نسبت بهره شکست‌های ایجاد شده ناشی از تابش مورد مطالعه و یک تابش مرجع (مانند  $^{60}\text{Co}$  و اشعه ایکس  $250 \text{ keV}$ ) به‌صورت زیر قابل تعریف است (۷):

$$RBE = \frac{Y_{test}}{Y_{reference}} \quad (1)$$

در این رابطه  $Y_{test}$  میزان بهره شکست‌های ایجاد شده توسط باریکه‌های پروتونی برحسب یکای  $\text{Gbp}^{-1}\text{Gy}^{-1}$  و  $Y_{reference}$  میزان بهره شکست‌های ایجاد شده توسط تابش مرجع می‌باشد که در این مطالعه، تابش‌های گامای حاصل از  $^{60}\text{Co}$  به‌عنوان تابش مرجع در نظر گرفته شده است.

### ۳. نتایج و بحث

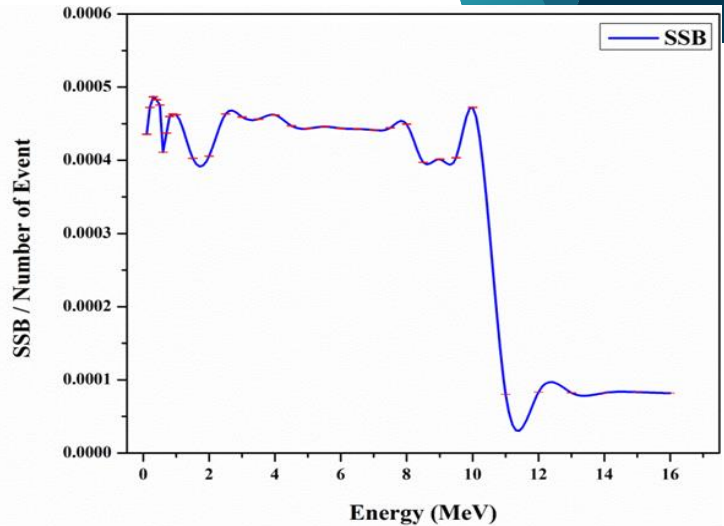
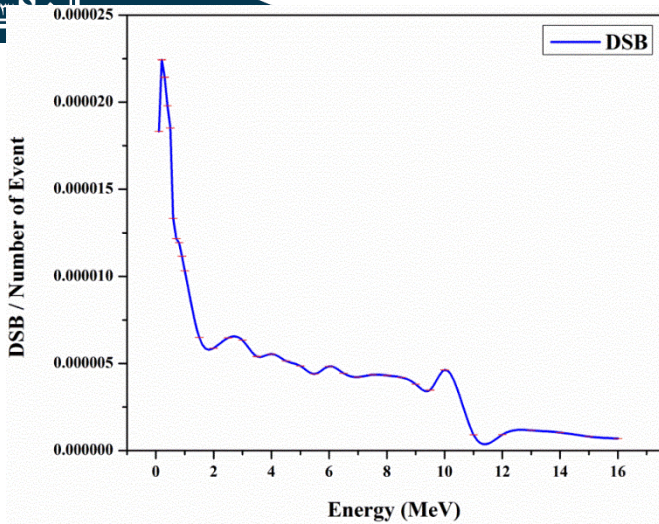
منحنی قله براگ برای باریکه پروتونی با انرژی ۶۲ MeV و طیف انرژی پروتون‌ها در محل قله براگ در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱: منحنی قله براگ (سمت چپ) و طیف انرژی ذرات اولیه در حوالی قله براگ (سمت راست)، برای باریکه پروتونی ۶۲ MeV.

همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، طیف انرژی پروتون‌ها در مکان قله براگ دارای گستره‌ای تا انرژی ۱۶ MeV هستند که در حوالی انرژی ۹ MeV بیشترین فراوانی قابل مشاهده است. این موضوع را می‌توان به این واقعیت نسبت داد که، ذرات باردار (پروتون‌ها در این مطالعه) در محل قله براگ دارای بیشترین میزان افت انرژی هستند. با توجه به اهمیت قله براگ در درمان سرطان ابتدا توزیع انرژی پروتون‌ها هنگام رسیدن به قله براگ محاسبه شده و سپس اثرات ایجادشده ناشی از برهمکنش باریکه‌های پروتونی در اطراف قله براگ با مولکول DNA مورد بررسی قرار گرفته است.

لازم به ذکر است که محاسبه‌ی شکست‌های ایجادشده در مولکول DNA، توسط ابزار GEANT4 از طریق ردگیری تعداد ذرات ۱۰۰۰۰۰ ذره اولیه (پروتون) انجام شد تا از این طریق مقدار خطای آماری نسبی به کمتر از ۱ درصد در تمامی انرژی‌های مورد بررسی کاهش یابد. شکست‌های تکرار شده‌ی و دورشته‌ی ایجادشده در حوالی قله براگ در مولکول DNA، در شکل ۲ نشان داده شده است.

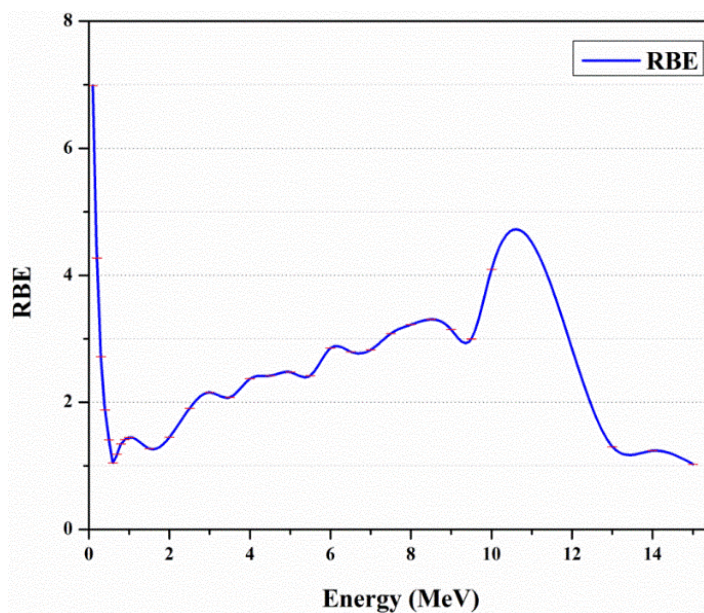


شکل ۲: شکست‌های دورشته‌ای (سمت چپ) و تک رشته‌ای (سمت راست) ایجاد شده توسط باریکه‌های پروتونی با انرژی‌های مختلف در اطراف قله براگ.

همان‌طور که در شکل ۲ قابل مشاهده است شکست‌های تک رشته‌ای تا قبل از انرژی ۱۰ MeV با وجود افت و خیزهایی تقریباً دارای یک مقدار ثابت هستند به طوری که بعد از این انرژی به شدت کاهش می‌یابند. هم‌چنین در این شکل قابل مشاهده است که با افزایش میزان انرژی باریکه‌های پروتونی تعداد شکست‌های دوگانه ایجاد شده کاهش می‌یابد. این واقعیت به این موضوع اشاره دارد که با افزایش انرژی احتمال برهمکنش پروتون با بافت و در نتیجه ذخیره دوز بیشتر کاهش یافته است.

با توجه به اهمیت شکست‌های دوگانه در ایجاد جهش‌های سلولی، در پژوهش حاضر برای محاسبه RBE تنها شکست‌های دوگانه ناشی از باریکه‌های پروتونی مورد مطالعه و  $^{60}\text{Co}$  به عنوان مرجع مورد محاسبه قرار گرفته است تا از طریق رابطه ۱ بتوان به میزان اثرات زیست‌شناختی پروتون‌ها در انرژی‌های مختلف در حوالی قله براگ دست یافت. اثرات زیست‌شناختی نسبی باریکه پروتونی در انرژی‌های مختلف در اطراف قله براگ در شکل ۳ نشان داده شده است.

شکل ۳: اثرات زیست‌شناختی نسبی باریکه پروتونی در انرژی‌های مختلف در اطراف قله براگ.



با توجه به نتایج نشان داده شده در شکل ۳، میزان اثرات زیست‌شناختی نسبی برآورد شده در انرژی‌های پایین بیشتر از مقادیر برآورد شده در انرژی‌های بالا است. دلیل این امر را می‌توان به برهمکنش بیشتر باریکه‌های پروتونی کم انرژی با مولکول DNA دانست که با توجه به برد کم آنها انرژی بیشتری در سلول به جای می‌گذارند و در نتیجه موجب آسیب بیشتر به DNA می‌شوند. با توجه به شکل ۳ می‌توان چنین استنباط نمود که میزان RBE برای باریکه‌های پروتونی با انرژی‌های مختلف به شدت وابسته به انرژی باریکه پروتونی بوده بطوریکه که این مقدار با افزایش انرژی باریکه پروتونی تا حدود ۱ مگا الکترون ولت کاهش یافته و سپس در انرژی‌های میانی (۱۱-۱ MeV) افزایش می‌یابد. با توجه به توزیع انرژی پروتون‌ها در محل بیشینه قله براگ از انرژی ۱۰ MeV تا ۱۵ MeV، با کند شدن پروتون‌ها، کمیت RBE از مقدار واحد تا حدود ۴ افزایش و سپس به طور نسبتاً خطی با کاهش انرژی پروتون کاهش می‌یابد. با توجه به اینکه در محل قله براگ پروتون‌ها دارای برد کوتاهی هستند و در بازه حداکثر ۱ تا ۲ میلی‌متر متوقف می‌شوند، در انرژی‌های کم میزان RBE افزایش می‌یابد که این امر عامل اصلی برای بین بردن سلول‌های سرطانی است. با توجه به اینکه با افزایش انرژی پروتون‌ها در حوالی قله براگ تعداد شکست‌های دوگانه کاهش یافته است، بنابراین انتظار می‌رود که میزان RBE نیز کاهش یابد. با این حال افزایش مقدار RBE با افزایش انرژی (در انرژی‌های میانی) را می‌توان به شار زیاد پروتون‌ها در محل قله براگ در این بازه انرژی نسبت داد.

#### ۴. نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که مقادیر RBE به شدت وابسته به انرژی پروتون‌های مورد بررسی در محل قله براگ است. با توجه به اینکه بیشترین میزان انرژی پروتون‌ها در محل قله براگ ذخیره می‌شود می‌توان انتظار داشت که بیشترین میزان آسیب‌های زیست‌شناختی در این ناحیه صورت گیرد. هم‌چنین از آنجا که میزان RBE برای باریکه‌های فوتونی برابر با مقدار واحد در نظر گرفته می‌شود، با توجه به مقادیر RBE بدست آمده در این پژوهش می‌توان چنین استنباط نمود که استفاده از پروتون درمانی در درمان سرطان می‌تواند موجب اثربخشی بیشتری نسبت به استفاده از باریکه‌های فوتونی شود.

#### ۵. مراجع

- 1- Nunes MD. Proton therapy Versus Carbon Ion Therapy: Advantages, Disadvantages Similarities. Springer. 2015.
- 2- Khan FM, Gibbons JP. Khan's the physics of radiation therapy. 5th ed. Louisiana: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- 3- Coghill MT. Radiobiological modeling using track structure analysis. [Doctoral dissertation]. Georgia Institute of Technology, 2012.
- 4- Dos Santos M, Villagrasa C, Clairand I, Incerti S. Influence of the DNA density on the number of clustered damages created by protons of different energies. Nucl Instrum Methods Phys Res B. 2013; 298:47-54.
- 5- Bernal MA, Sikansi D, Cavalcante F, Incerti S, Champion C, Ivanchenko V, Francis Z. An atomistic geometrical model of the B-DNA configuration for DNA-radiation interaction simulations. Comput Phys Commun J. 2013; 184(12): 2840-2847.
- 6- Friedland W, Dingfelder M, Kunderát P, Jacob P. Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC. Mutat Res. 2011; 711: 28-40.
- 7- Reniers B, Liu D, Rusch T, Verhaegen F. Calculation of relative biological effectiveness of a low-energy electronic brachytherapy source. Phys Med Biol. 2008; 53, 7125-7135.