

Comparison of Parameter Using the Repair Survival Model Irradiated High-LET

Eunae Choi

Department of Bio-convergence Engineering, Korea university

Received: June 04, 2017. Revised: June 30, 2017. Accepted: August 31, 2017

ABSTRACT

Dose response curves using absorbed dose to the biological effect are usually available in case of conventional X beam. However, absorbed dose is not consider in treatment planning for carbon beam such as heavy ions. Because the biological effects also depend on other quantities such as the local variation, which is often characterized by the linear energy transfer (LET). So LQ model cannot explain the entire response of fractionated carbon beam irradiation. The variation in LET with penetration depth leads to substantial differences in biological effect of carbon beam. And it is therefore essential in treatment planning to calculate not only the absorbed dose but also the LET to estimate the biological outcome of the radiation of interest. LET variation plays an important role in the fractionated irradiations. It is suggested that consideration of LET is necessary in biophysical model.

Keywords: LET, Carbon beam, biophysical model, Marchese model, Repair survival model

I. INTRODUCTION

고LET 방사선은 엑스선, 감마선 등의 저LET 방사선에 비해 방사선 생물학적 효과비 (Radio biological effectiveness, RBE)가 월등히 높다. 악성 종양의 경우 저산소 구간이 존재하고 세포 주기에 따라 감수성의 영향을 받게 되는데 이는 방사선 내성으로 이어지며 방사선 치료 성적 향상에 문제점을 야기 하곤 한다. 방사선 저항성을 띄는 악성 종양에도 높은 생물학적 효과비를 가지는 고LET 방사선은 이러한 문제점 해결에 매우 효과적이다. 그 중 탄소빔은 비정의 정지 시점에서 에너지 전달을 상승시키는 물리적 현상을 가지고 있으며 진행 깊이에 따라 LET의 상승을 볼 수 있다. 이러한 점은 주로 흡수선량에 의존하는 X선의 생물학적 효과와는 다른 결과를 초래하게 된다.^[1]

LET가 높아짐에 따라 다양한 방사선 손상이 야기 된다. Lethal damage(LD)는 비가역적 비재생적 손상

으로 세포사로 진행되는 손상을 말한다. Sublethal damage(SLD)는 정상적 세포 환경하에서 부가적인 세포손상이 없다면 일정시간이 경과한 후 손상이 재생되어 생존할 수 있는 손상을 말한다.^[2] 또한 Potentially lethal damage(PLDR)는 방사선 조사 후 세포주위의 온도나 혹은 모조직에서의 채취시기 등 세포외적 환경조건에 따라서 세포생존이 영향을 받는 경우를 말한다. 이러한 손상들은 즉각적인 회복 시도로 이어지며 치료성적을 결정짓는 중요한 요소가 된다.^[3,4]

이전 연구에서 탄소빔 분할조사 시 Potentially Lethal Damage Repair (PLDR)의 출현이 있음을 확인한 바 있으며 이는 cell이 confluent한 상태이거나 세포 분할이 연기될 때 나타났다. 탄소빔 조사 후 12시간, 36시간, 48시간 동안 cell을 confluent하게 두고 delayed assay를 시행하고 γ 값을 구하였고 delayed time에 따라 PLDR이 증가함을 확인하였다.

본 연구에서는 고LET 탄소빔 분할 조사 시 Poten

tially Lethal Damage Repair (PLDR)의 발생양을 확인하고 이전 연구에서 시행한 13keV/μm 조사 시의 결과와 비교하여 감소한 양을 확인하고자 하였다. 따라서 LET의 증가에 따른 Repair의 변화량을 확인하여 새로운 회복생존모델의 구축에 이를 감안한 다양한 파라미터를 개발하고자 한다. 탄소빔의 분할조사 시 그동안의 LQ 모델에서 보였던 다양한 오류 개선에 도움이 될 것으로 보인다.

II. MATERIAL AND METHODS

모든 계산은 Mathematica software (9.0 version)을 이용하였다. 탄소빔 조사 조건은 다음과 같다. LET는 평균 약 76.92±0.20keV/μm (mean value ±standard deviation)이었다. 에너지는 290MeV/u 이었고 조사선량률은 0.1~7.0Gy/min 범위에서 진행되었다. 선량은 Eq. (1) Dose(Gy) = 1.6021 * 10⁻⁹ * LET(keV/μm) * Φ (1/cm²) 같이 계산되어 0~10Gy 를 조사하였다.^[5] 10 X 10 의 조사 면적에서 균일한 빔임을 확인한 후 실험을 진행하였다.

약 75keV/μm의 탄소빔을 조사한 후 HFL-I 세포는 clonogenic assay를 시행하여 세포생존율의 데이터를 얻었다. 그 후 mathematica software (9.0 ver)으로 repair survival model를 활용하여 Potentially Lethal Damage Repair (PLDR)의 파라미터 값을 Eq. (2) $\gamma=1-P_{PLDR}(1-e^{-24(n-1)T_{PLDR}})$ 을 활용하여 계산하였다.^[6] Single fraction 조사 시 회복양이 존재하지 않으므로 LQ의 생존율을 따르게 되고 생존율은 Eq. (3) Surviving Fraction = $e^{-1.8.828d-6.74239*10^{-6}d^2}$ 와 같이 계산되어진다.^[7] 따라서 LQ의 생존 모델을 근거로 Biologically effective dose(BED) = $D(1+d/[\alpha/\beta])$ 는 Eq. (4)로 계산하였다.^[8,9] 이때 D는 전체 선량이며 d는 분할 시 선량을 말한다.

본 연구에서는 약 75keV/μm의 탄소빔을 조사하고 인터벌 시간을 24시간으로 두고 2번 분할조사, 3번 분할 조사, 4번 분할 조사를 시행하여 Eq. (5) $Exp[-(n2-n4)*(\gamma1-\gamma3)(a*(d/1)+b*((d/2)^2))]$ 를 활용하여^[10] 각각의 Potentially Lethal Damage Repair (PLDR) 발생여부를 확인하였다. 실험에 사용된 세포는 normal embryonic ling fibroblast로 HFL-I를 사용하였으며 RIKEN BRC cell bank에서 분양받았다. (Cel

l No. RCB0521)

III. RESULT

약 75keV/μm의 탄소빔 조사를 single 조사하여 콜로니 어세이를 시행한 후 HFL-I 셀라인의 Surviving fraction 데이터를 기반으로 LQ model과 Repair survival model로 α, β, α/β, γ의 파라미터 값을 계산하여 Table. 1과 같은 결과를 도출했다.

Table 1. α, β, α/β values derived by the repair survival model fit to the surviving fraction data and γ reduction rate (75keV/μm-13keV/μm) is calculate by methmatica software (9.0 ver)

Parameter values (75keV/μm)			
α(Gy ⁻¹)	β(10Gy ⁻²)	α/β(Gy)	
1.80	0.67*10 ⁻⁵	<0.001	
γ reduction rate	2fraction	3fraction	4fraction
	0.23 ↓	0.20 ↓	0.20 ↓

75keV/μm의 탄소빔 조사 시 13keV/μm 조사된 경우에 비해 Fig. 1과 같이 세포생존율이 현저히 낮아짐을 보였다. 약 2.8Gy 기준으로 세포생존율은 0.0122이었다. 고LET 2-4분할 조사 시 분할 횟수가 증가할수록 저LET에 비해 비교적 적은 비율로 생존율이 증가하였다. 2 분할조사시 Fig. 2와 같이 2.8 Gy 조사 시세포생존율은 약간 상승한 0.0225 를 보였다. Fig. 3과 같이 3 분할조사 시 2.79Gy 조사 시 기준으로 세포생존율 0.0320 를 보였다. 2.8Gy 조사 시 Fig. 4과 같이 4 분할조사 시는 3분할 비해 생존율에 큰 차이를 보이지 않는 세포생존율 0.0332 를 보였다.

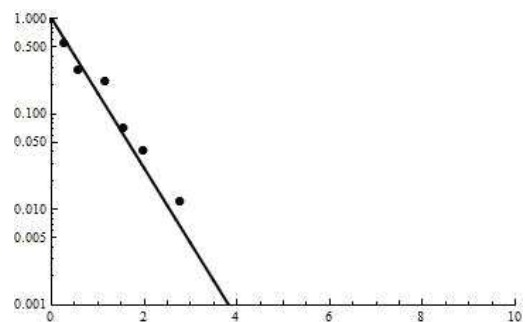


Fig. 1 Survival curves of the cells one fraction irradiated 75keV/μm carbon beam. Fit to the repair survival model. (horizontal axis: absorbed dose, vertical axis: surviving fraction)

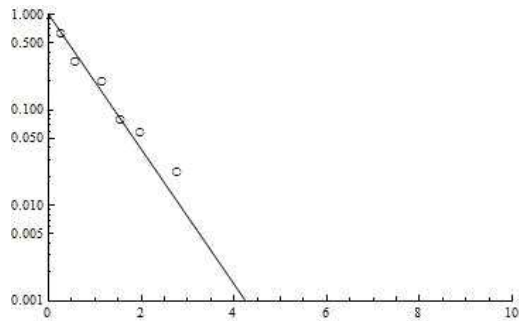


Fig. 2 Survival curves of the cells two fraction irradiated 75keV/ μm carbon beam. Fit to the repair survival model. (horizontal axis: absorbed dose, vertical axis: surviving fraction)

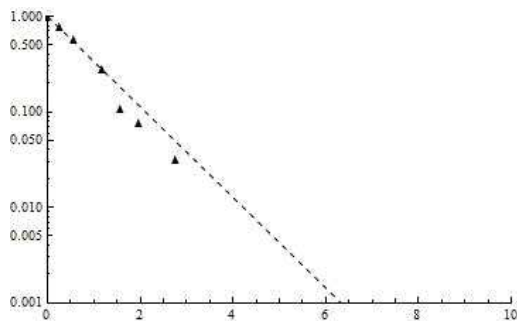


Fig. 3 Survival curves of the cells three fraction irradiated 75keV/ μm carbon beam. Fit to the repair survival model. (horizontal axis: absorbed dose, vertical axis: surviving fraction)

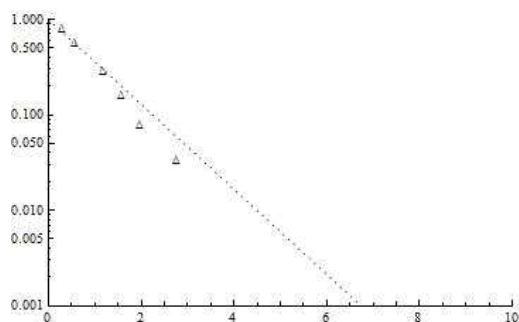


Fig. 4 Survival curves of the cells four fraction irradiated 75keV/ μm carbon beam. Fit to the repair survival model. (horizontal axis: absorbed dose, vertical axis: surviving fraction)

또한 γ 값을 계산한 결과 13keV/ μm 에 비해 파라미터 값이 증가함을 보여 potentially lethal damage repair (PLDR) 발생이 줄어들었음을 확인하였다. 또

한 분할 횟수가 커질수록 γ 값의 격차는 줄어들었다. 3분할조사와 4분할조사 시 γ 값의 차이가 나타나지 않았다.

IV. DISCUSSION AND CONCLUSION

본 연구에서는 75keV/ μm 의 고 LET 탄소빔 분할조사 시 Potentially Lethal Damage Repair (PLDR)의 발생양을 확인하고 저LET 조사와 비교하여 감소한 양을 확인하고자 하였다.

75keV/ μm 의 탄소빔 조사 시 13keV/ μm 조사된 경우에 비해 세포생존율이 현저히 낮아짐을 보였고 고LET 2-4분할 조사 시 분할 횟수가 증가할수록 저LET에 비해 비교적 적은 비율로 생존율이 증가함을 확인하였다. 이는 고LET 조사 시 PLDR의 감소로 인해 세포생존율이 현저히 줄어들었음을 알 수 있다. 또한 분할 조사가 진행될 경우 저LET에 비해 PLDR의 출현이 감소되었으므로 생존율이 상승이 크게 기대되지 않았다.

γ 값을 계산한 결과 13keV/ μm 에 비해 파라미터 값이 증가함을 보여 potentially lethal damage repair (PLDR) 발생이 줄어들었음을 확인하였다. 또한 분할 횟수가 커질수록 γ 값의 격차는 줄어들었다. 3분할조사와 4분할조사 시 γ 값의 차이가 나타나지 않았다. 즉 고LET 조사 시에는 분할 횟수가 증가하여도 어느 시점 이상에서는 PLDR의 출현이 멈추고 생존율 상승에 큰 도움을 주지 못하는 것으로 볼 수 있다.

본 연구결과를 활용하여 LET의 증가에 따른 회복의 변화량을 확인하여 새로운 회복생존모델의 구축에 이를 감안한 다양한 파라미터를 개발하고자 하였으며 분할조사가 불가피한 탄소빔은 그동안의 LQ 모델에서 보였던 다양한 오류 개선에 도움이 될 것으로 보인다.

Reference

- [1] Akifumi Miyakawa, Yuta Shibamoto, Shinya Otsuka, Hiromitsu Iwata "Applicability of the linear-quadratic model to single and fractionated radiotherapy schedules" Journal of Radiation Research pp 1-4, 2013.

- [2] Wedenberg M, Lind BK, Toma-Doşu, Rehbinder H, Brahme A, "Analytical Description of the LET Dependence of cell survival using the Repairable-Conditionally Repairable damage model" *Radiation Research*, p. 517-525, 2010.
- [3] Jack E Fowler, "Is Repair of DNA Strand Break Damage from Ionizing Radiation Second-Order Rather Than First-Order? A Simpler Explanation of Apparently Multiexponential Repair", *Radiation research*, pp. 124-136, 1999.
- [4] Nilsson P, Thames HD, Joiner MC "A generalized formulation of the 'incomplete-repair' model for cell survival and tissue response to fractionated low dose-rate irradiation" *Radiation biology*, pp.127-142, 1990.
- [5] Roger G. Dale, Jack F. Fowler, Bleddyn Jones, "A New Incomplete-repair Model Based on a "Reciprocal-time" Pattern of Sublethal Damage Repair" *Acta Oncologica*, pp 919-929, 1999.
- [6] Stanley B. Curtis, "Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation-A unified repair model", *Radiation research*, pp. 252-270, 1986.
- [7] Anatoly Dritschilo, Anthony J. Piro, James A. Belli, "Repair of radiation damage in plateau-phase mammalian cells: relationship between sub-lethal and potentially lethal damage states" *Radiation. biology*, Vol. 30, No. 6, pp. 565-569, 1976.
- [8] Ang KK, Thames HD Jr, van der Kogel AJ, van der Schueren E., "Is the rate of repair of radiation-induced sublethal damage in rat spinal cord dependent on the size of dose per fraction?", *Radiation Oncology biology. Physics*, pp. 557-562, 1987.
- [9] Michael J. Marchese, Lawrence Minarik, Eric J. Hall, Marco Zaider, "Potentially lethal damage repair in cell lines of radioresistant human tumours and normal skin fibroblasts" *Radiation Biology*, Vol. 48, No. 3, p. 431-439, 1985.
- [10] Marchese MJ, Zaider M, Hall EJ., "Potentially lethal damage repair in human cells" *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 9, pp. 57-65, 1987.
- [11] Alejandro carabe-fernandez, "The incorporation of the concept of minimum RBE into the linear-quadratic model and potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments" *Radiation Biology*, Vol. 83, No. 1, pp. 27-39, 2006.

LET 증가에 따른 회복 생존 모델의 파라미터 값 비교

최은애

고려대학교 바이오융합공학과

요 약

방사선 생물학적 효과(Radio biological effectiveness, RBE)를 선량에 대부분 의존하는 X선과 달리 탄소빔의 경우 LET의 변화량은 반드시 고려되어야 할 사항이다. 이는 X선과는 극히 대조적인 선량 분포도를 갖고 있기 때문이며 LET의 변화량이 중요한 이유가 된다. 따라서 기존의 LQ 모델이나 회복생존모델의 경우 이러한 점이 감안되지 않아 탄소빔의 분할 조사 시 문제점을 보이며 오류를 보이고 있다. 본 연구에서는 약 75keV/ μm 의 고LET 탄소빔 분할 조사 시 Potentially Lethal Damage Repair (PLDR)의 발생양을 확인하고 약 13keV/ μm 저LET 조사와 비교하여 현저히 감소하였음을 확인하였다. PLDR의 감소에 따라 생존율 또한 감소하였다. 따라서 탄소빔의 생물리학적 모델 개발에 LET의 변화량은 반드시 고려되어야 할 것으로 보인다.

중심단어: LET, 탄소빔, 생물리학적 모델, marchese model, 회복생존모델