

ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНЫХ ЧАСТИЦ НА МИКРОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ В БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНИ В ПРИСУТСТВИИ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА И ГАДОЛИНИЯ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ФОТОНАМИ

И.А. Конобеев*, Ю.А. Кураченко**, И.Н. Шейно*

* ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна»

123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, 46

** ФГБНУ ВНИИ РАЭ

249032, Россия, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, 109 км



Экспериментально доказано, что наночастицы из материалов с высоким Z могут использоваться как радиосенсибилизаторы для фотонной лучевой терапии. По мнению авторов, на сегодня недостаточно данных о влиянии вторичных частиц (электронов, фотонов и позитронов, образующихся в биоткани при прохождении через нее первичного пучка фотонов) на распределение поглощенной дозы при фотонной лучевой терапии в присутствии наночастиц. Исследование этого влияния является основной целью работы.

Выполнен двухэтапный расчет по программе Geant4. На первом этапе слой биоткани (воды) облучался моноэнергетическими источниками фотонов с энергией от 10 кэВ до 6 МэВ. Результатом моделирования являлись спектры электронов, фотонов и позитронов на глубине 5 см. На втором этапе полученными спектрами облучались наночастицы из золота, гадолиния и воды, в результате чего находились радиальные распределения поглощенной энергии вокруг наночастиц.

В результате обработки полученных данных находились радиальные значения DEF (Dose Enhancement Factor) вокруг наночастиц золота и гадолиния, находящихся на глубине 5 см в воде. Вычислены вклады в дополнительную поглощенную дозу вокруг этих наночастиц от первичных фотонов и вторичных частиц (электронов, фотонов и позитронов, рождаемых в слое биоткани толщиной 5 см при прохождении через нее первичных фотонов).

Показано, что слой биоткани, находящийся между источником фотонов и наночастицами, существенно меняет начальный спектр фотонов, что является значимым при анализе механизма радиосенсибилизации биоткани наночастицами для любых энергий источника фотонов (до 6 МэВ). Установлено, что взаимодействие электронов и позитронов с наночастицами не приводит к существенному росту дополнительной дозы вблизи их поверхности и, скорее всего, может быть исключено из рассмотрения при анализе механизма радиосенсибилизации биоткани наночастицами.

Ключевые слова: наночастицы золота и гадолиния, поглощенная доза, фотонная лучевая терапия, Geant4, моделирование методом Монте-Карло.

ВВЕДЕНИЕ

Методы физического нацеливания излучения на опухоль, такие как трехмерная конформная лучевая терапия (3D CRT), радиотерапия с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT), стереотаксическая радиохирургия (SRT), обеспечивающие максимально точное подведение дозы излучений к опухолевой мишени, достигли своего предела совершенствования [1]. Считается, что значительный прогресс в эффективности лучевой терапии может быть достигнут в результате применения радиационных сенсibilizаторов [2, 3]. Радиосенсibilizаторы – это, как правило, химические или фармакологические агенты, которые увеличивают гибель клеток при облучении при их присутствии в биоткани. Важным качеством радиосенсibilizаторов является их дифференцированное отношение к нормальным тканям и опухолям, т.е. они должны увеличивать чувствительность опухолей больше, чем у здоровых тканей. Для этого применяются различные подходы, включая последние разработки молекулярных таргетных препаратов [4].

Одним из вариантов радиосенсibilизации является введение в биологическую среду элементов с существенно большим сечением поглощения излучения, чем у самой биоткани. Возникающее вторичное короткопробежное излучение локализуется энергопоглощение вблизи этих элементов и поражает лишь близлежащие биологические структуры.

К методам радиосенсibilизации относятся основные принципы бинарных технологий лучевой терапии, таких как нейтронозахватная терапия (НЗТ) или фотонозахватная терапия (ФЗТ). В технологии ФЗТ дополнительное выделение энергии при облучении фотонами биоткани обусловлено образованием электронов фотопоглощения и сопутствующего оже-каскада на атомах «тяжелых» элементов (с большим Z): ^{53}I , ^{64}Gd , ^{78}Pt , ^{79}Au и других элементов, входящих в состав ряда препаратов [5]. Отсюда возникло понятие фотонозахватной терапии [6]. При исследованиях радиосенсibilизации наиболее широко используются гадолиний ($Z = 64$), платина ($Z = 78$) и золото ($Z = 79$).

Наиболее распространенным подходом к объяснению радиосенсibilизации биологической ткани при фотонном облучении является локальное повышение поглощенной дозы в биологической среде за счет присутствия в ней элементов с высоким атомным номером [7].

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали существенные эффекты радиосенсibilизации золотыми наночастицами для различных клеточных линий с использованием киловольтных рентгеновских пучков [8 – 11]. В то же время ряд экспериментальных исследований показали потенциальную возможность золотых наночастиц для радиосенсibilизации с использованием клинических мегавольтных пучков фотонов линейных ускорителей [8 – 10, 12 – 15]. Эти и другие исследования продемонстрировали радиосенсibilизацию для различных клеточных линий при концентрациях «тяжелых» элементов, которые были намного ниже, чем необходимо для заметного увеличения общей поглощенной дозы в клетках.

Причиной различия между расчетами повышения дозы за счет присутствия «тяжелых» элементов в среде и наблюдаемым биологическим эффектом гибели клеток является существенная неоднородность дозового поля, возникающая при сильной локализации энергопоглощения в непосредственной близости от «тяжелых» элементов, которое может достигать чрезвычайно высоких значений [16] (рис. 1).

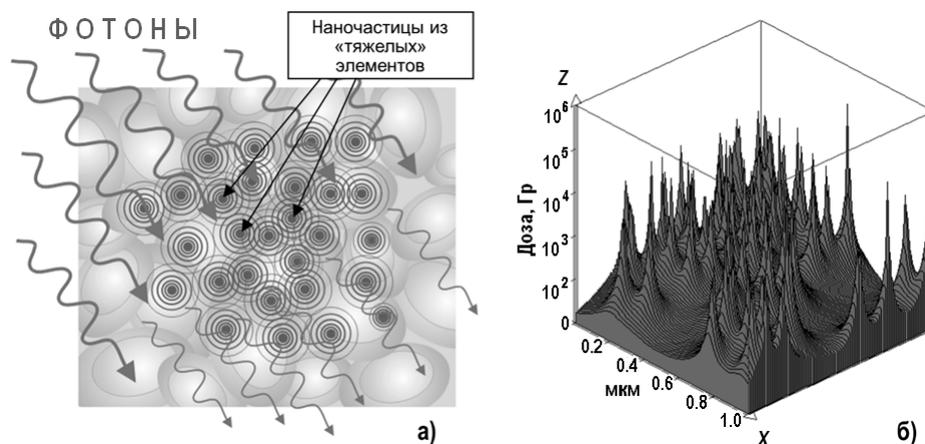


Рис. 1. Схематическое изображение образования неоднородного микрораспределения поглощенной дозы при активации «тяжелых» элементов в биологической ткани (а) и соответствующий график поглощенной дозы (б)

Такие существенные неоднородности дозы могут быть причиной целого ряда биохимических процессов, в том числе с высокой генерацией повреждающих гидроксильных радикалов и других последующих процессов сложных биологических повреждений [15, 17].

Данные неоднородности возникают при воздействии на тяжелые элементы как фотонов источника, так и вторичных частиц, образуемых в биологической среде (фотонов, электронов и позитронов).

На сегодня недостаточно данных о влиянии вторичных частиц на неоднородность дозы вблизи тяжелых элементов. Влиянием электронов часто пренебрегают, не указывая погрешность, которую порождает данное приближение.

Целью работы является исследование распределений поглощенной дозы в биологической ткани в присутствии наночастиц золота и гадолиния в зависимости от энергии фотонов источника и влияние вторичных частиц, образующихся в биологической среде, на эти распределения.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В работе все фотоны разделены на две группы: «первичные» и «вторичные» фотоны. Фотоны считаются «первичными», если их энергия равна энергии фотонов, вылетающих из моноэнергетического источника, в частности, фотоны, испытавшие рэлеевское рассеяние, остаются «первичными». Фотоны считаются «вторичными», если их энергия меньше энергии фотонов, вылетающих из источника, в частности, фотоны, испытавшие комптоновское рассеяние или возникшие в результате аннигиляции, относятся к группе «вторичных».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования распределения дополнительной дозы, связанной с присутствием в воде (как тканезквивалентном материале) наночастиц, моделировалась одна наночастица, находящаяся в воде на глубине 5 см от плоского моноэнергетического источника фотонов. Данная геометрия упрощенным образом моделирует опухоль малого размера, находящуюся на глубине 5 см в теле человека и содержащую наночастицы. Из-за несоизмерности масштабов пучка фотонов и наночастицы данная задача решалась в два этапа. Каждый этап представлял собой отдельный расчет с помощью программы Geant4 версии 10.1 [18]. На первом этапе моделировался однородный пучок фотонов, проходящий через слой воды. Основным результатом являлись спектры частиц, возникающие на глубине 5 см в воде. На втором эта-

пе моделировалась одна наночастица, облучаемая источником (эквивалентным источником), расположенным к ней вплотную и имеющим спектр, полученный в первом этапе.

Первый этап. Основной целью первого этапа было получение спектров электронов, фотонов и позитронов, возникающих в воде при ее облучении моноэнергетическим источником фотонов с энергией от 10 кэВ до 6 МэВ.

Моделировалась следующая задача. Плоский моноэнергетический однородный источник фотонов диаметром 10 см расположен в центре основания цилиндра воды высотой 20 см и диаметром 20 см. Фотоны вылетают из источника под прямым углом к его поверхности. Цилиндр содержит в себе детектор, находящийся на расстоянии 5 см от его основания и фиксирующий спектр пролетающих через него частиц. Детектор представляет собой цилиндр из воды толщиной 1 мкм и диаметром 20 см (рис. 2). При моделировании сохранялись спектры пролетающих через него электронов, фотонов и позитронов. Высота большого цилиндра (20 см) была выбрана существенно большей, чем необходимо для нахождения указанных спектров для получения дополнительных результатов, которые не представлены в данной статье.

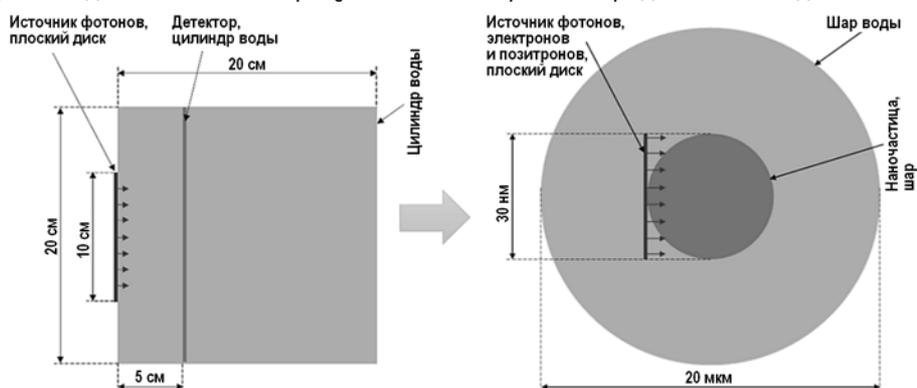


Рис. 2. Геометрия расчета первого (слева) и второго (справа) этапов. На втором этапе моделировались наночастицы диаметром 2 и 30 нм

Для описания движения электронов использовались физические модели Livermore (в большом цилиндре) и DNA (в детекторе) [19 – 21]. Порог рождения вторичных частиц в большом цилиндре составлял 1 кэВ. Движение электронов в детекторе моделировалось вплоть до энергии 5,1 эВ.

Спектры электронов, фотонов и позитронов сохранялись со шкалой в 1 кэВ; таким образом, для источника с максимальной энергией 6 МэВ полученные спектры содержали по 6000 точек каждый. Спектр электронов с энергией до 1 кэВ сохранялся отдельно со шкалой в 1 эВ и содержал 1000 точек. При моделировании сохранялся только спектр частиц, летящих под углами $[0; \pi/2)$ к направлению фотонов, вылетающих из источника.

Второй этап. Основной целью этапа было определение радиальных распределений поглощенной энергии вокруг наночастиц, облучаемых эквивалентным источником фотонов, электронов и позитронов, имеющим спектр, полученный в первом этапе.

Моделировалась следующая задача. Отдельная наночастица (однородный шар диаметром 2 нм и 30 нм из золота, гадолиния и воды) облучалась круговым источником с диаметром, равным диаметру наночастицы, расположенным к ней вплотную (см. рис. 2). Спектры источника брались из результатов первого расчета. Использовались спектры двух видов: средний по центральной части детектора (по кругу в центре детектора с радиусом, равным радиусу источника из первого этапа) и средний по кольцу части детектора (кольцо, находящееся вплотную к центральной час-

ти, внутренний радиус которого равен радиусу источника, а внешний радиус на 1 см больше внутреннего радиуса). Эти спектры рассматривались как спектры «в пучке» и «вне пучка» соответственно. Область «вне пучка» была выбрана таким образом, чтобы флюенс частиц в ней был на порядок меньше, чем «в пучке» (см. рис. 3). Распределение частиц по углам не учитывалось – все частицы моделировались вылетающими под углом 0 рад к оси источника.

При моделировании сохранялась поглощенная энергия в сферических слоях толщиной 1 нм вокруг наночастицы вплоть до расстояния 10 мкм от центра наночастицы. Поглощенная энергия сохранялась отдельно для четырех типов частиц, вылетающих из источника: электронов, «первичных» фотонов (фотонов с энергией, равной энергии первичных фотонов в первом этапе), «вторичных» фотонов (фотонов с энергией, меньшей энергии первичных фотонов в первом этапе) и позитронов.

Для описания движения электронов использовались физические модели Livermore (в наночастице) и DNA (в шаре воды). Порог рождения вторичных частиц в наночастице составлял 10 эВ. Движение электронов в шаре воды моделировалось вплоть до энергии 5,1 эВ. Движение ионов и радикалов не учитывалось.

По полученным радиальным распределениям поглощенной энергии вокруг наночастиц вычислялись радиальные DEF (Dose Enhancement Factor, отношение дозы в присутствии наночастицы золота или гадолиния к дозе в ее отсутствие) и вклады от электронов, первичных фотонов, вторичных фотонов и позитронов в дополнительную поглощенную дозу в области от поверхности до 100 нм от центра наночастицы (область пика радиальной дозы, см. рис. 5). В каждом сферическом слое вычисления DEF проводились по формуле

$$DEF_{XNP} = 1 + (D_{XNP} - D_{WNP})/D^*,$$

где D_{XNP} – расчетная средняя доза в сферическом слое вокруг наночастицы из материала X (золото или гадолиний); D_{WNP} – расчетная средняя доза в том же сферическом слое вокруг наночастицы из воды того же диаметра, облучаемой тем же пучком частиц; D^* – средняя доза в воде при отсутствии наночастиц из материала X , вычисляемая как средняя расчетная доза внутри наночастицы из воды. Каждая доза вычислялась как отношение поглощенной энергии в объеме к его массе.

Полученные таким образом значения DEF близки к тем, которые должны наблюдаться в эксперименте.

Вклад каждого вида частиц в дополнительную дозу рассчитывался как разность поглощенных доз от этого вида частиц при облучении ими наночастицы из материала агента и наночастицы из воды.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап

На рисунке 3 представлены зависимости флюенсов электронов, фотонов и позитронов, возникающих в воде на глубине 5 см, от энергии первичных фотонов для моноэнергетического источника. Флюенс «в пучке» представляет собой флюенс частиц, проходящих через центральную часть детектора (см. рис. 2) с диаметром, равным диаметру источника (10 см). Флюенс «вне пучка» представляет собой флюенс частиц, проходящих через кольцо детектора с внутренним диаметром, равным диаметру источника, и внешним диаметром, имеющим величину на 1 см большую внутреннего диаметра.

При энергии источника 10 кэВ флюенсы всех частиц на глубине 5 см равны нулю. Коридоры погрешностей для фотонов в пучке очень узки и поэтому незаметны на графиках.

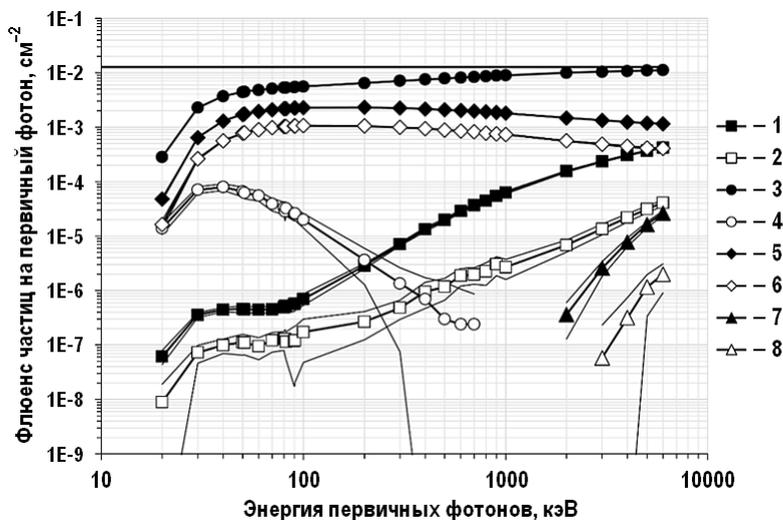


Рис. 3. Флюенсы частиц на первичный фотон, возникающие в воде на глубине 5 см от моноэнергетического источника фотонов, внутри и вне первоначального пучка: 1 – электроны в пучке; 2 – электроны вне пучка; 3 – первичные фотоны в пучке; 4 – первичные фотоны вне пучка; 5 – вторичные фотоны в пучке; 6 – вторичные фотоны вне пучка; 7 – позитроны в пучке; 8 – позитроны вне пучка. Тонкие линии – коридоры статистических погрешностей расчетов; прямая линия верху – начальный флюенс источника (флюенс фотонов на глубине 0 см)

На рисунке 4 представлены спектры фотонов и электронов, возникающие в воде на глубине 5 см от моноэнергетических источников фотонов с энергиями 300, 1000 и 6000 кэВ. Скачки на графиках, обусловленные статистической погрешностью расчета, были сглажены (усреднены) для лучшего визуального восприятия графиков.

Как было описано в разделе «Материалы и методы», спектры сохранялись с шагом 1 кэВ по шкале энергии. Таким образом, точке со значением энергии ($E + 0,5$) кэВ соответствует флюенс частиц с энергией $[E; E + 1]$ кэВ, где E – целое положительное число.

В спектрах также присутствует большое количество электронов с энергией меньше 1 кэВ (около 4, 1 и 0,6% от общего числа электронов «в пучке» для 300, 1000 и 6000 кэВ соответственно). Спектры в данной области имеют ярко выраженный пик в области 8 – 20 эВ. При облучении наночастицы данные электроны уменьшают дополнительную поглощенную дозу, связанную с присутствием наночастицы, эффективно поглощаясь внутри нее.

Как видно из рис. 4а, при прохождении моноэнергетического пучка фотонов через слой воды в спектре фотонов появляется низкоэнергетическая компонента. При энергиях первичных фотонов, превышающих две энергии покоя электрона (1022 кэВ), в спектре образуется большое количество фотонов с энергией 511 кэВ (аннигиляционный пик).

Второй этап

На рисунке 5 представлены радиальные DEF вокруг наночастиц, находящихся в воде на глубине 5 см и облучающихся моноэнергетическими источниками фотонов (из первого этапа).

Так же, как и сечение взаимодействия фотонов с материалом агента, дополнительная доза убывает с ростом энергии фотонов и имеет скачок при переходе через К-оболочку материала агента (энергия К-оболочки составляет примерно 80,7 кэВ для золота и 50,2 кэВ для гадолиния). В области от 600 до 6000 кэВ «в пучке» кривые DEF очень близки друг к другу и неразличимы в рамках погрешности расчета.

Следует отметить, что в то время как радиальные DEF на рис. 5 дают определенное представление об эффективности тех или иных энергий фотонов для радиосенсибилизации, они не могут использоваться для количественного описания биологического эф-

фекта. Наиболее современные модели для нахождения биологического эффекта [22] требуют анализа отдельных треков частиц, в то время как на рис. 5 данные усреднены по объемам сферических слоев и количеству первичных фотонов.

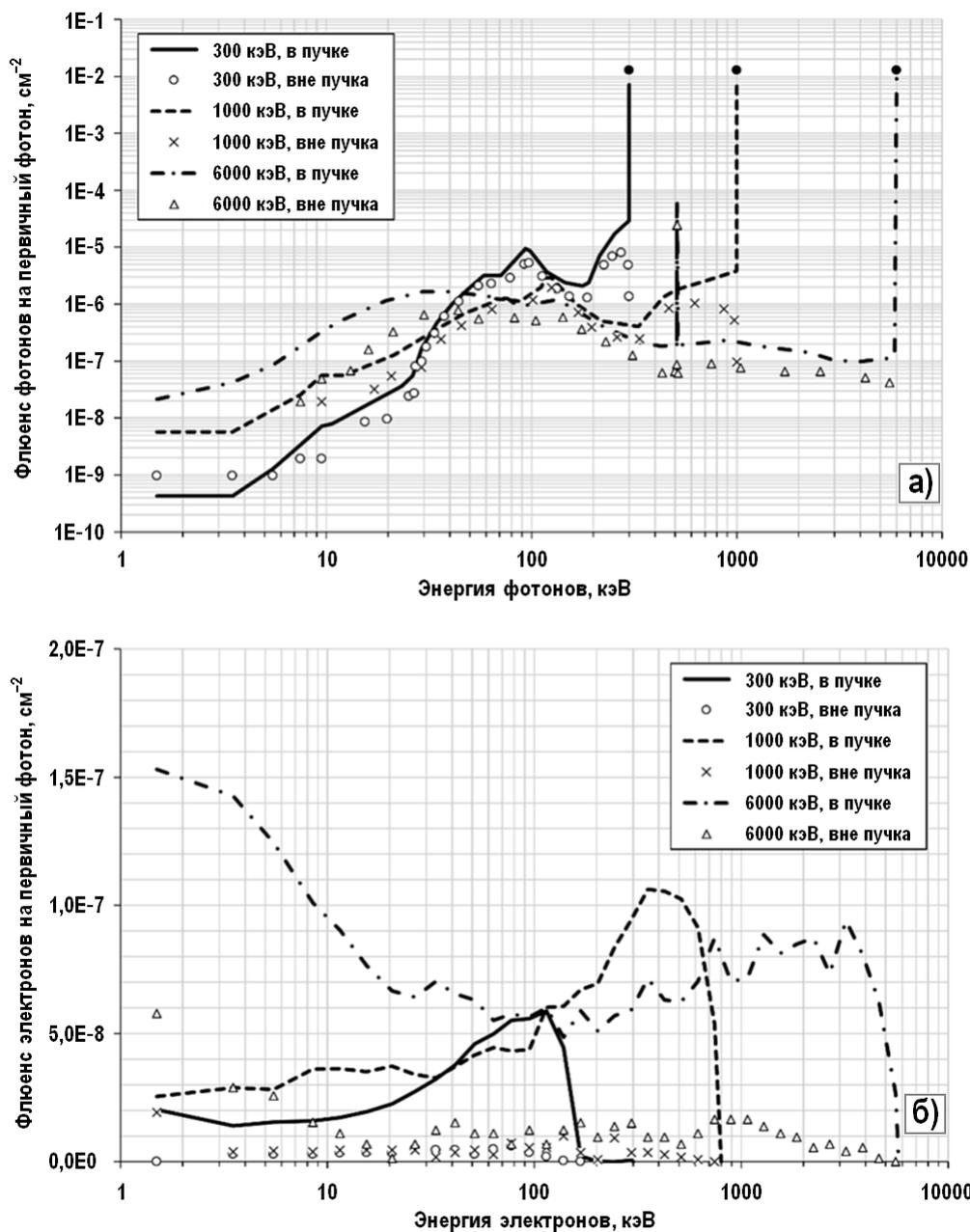


Рис. 4. Спектры фотонов (а) и электронов (б), возникающие в воде на глубине 5 см от моноэнергетического источника фотонов. Чёрными кружками на рисунке (а) показаны начальные флюенсы источников (флюенсы фотонов на глубине 0 см)

На рисунке б представлены гистограммы вкладов от каждого вида частиц, вылетающих из эквивалентного источника (электронов, первичных фотонов, вторичных фотонов и позитронов), в дополнительную поглощенную дозу в области от поверхности до 100 нм от центра наночастиц диаметром 30 нм, находящихся в пучке.

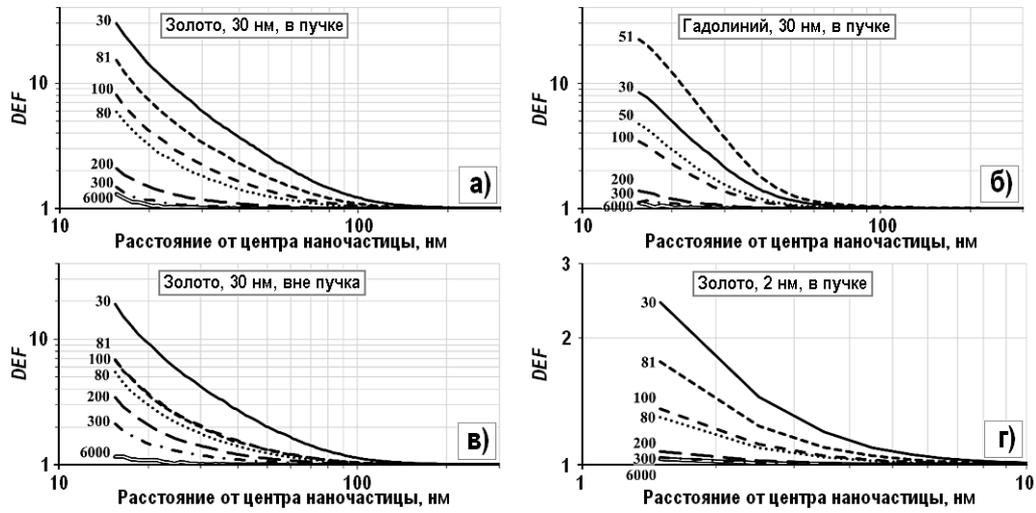


Рис. 5. Радиальные DEF для наночастиц: а) – Au \varnothing 30 нм в пучке; б) – Gd \varnothing 30 нм, в пучке; в) – Au \varnothing 30 нм вне пучка; г) – Au \varnothing 2 нм в пучке. Цифрами рядом с кривыми обозначены энергии первичных фотонов в кэВ. Кривые для 81 и 100 кэВ на рис. в) практически совпадают

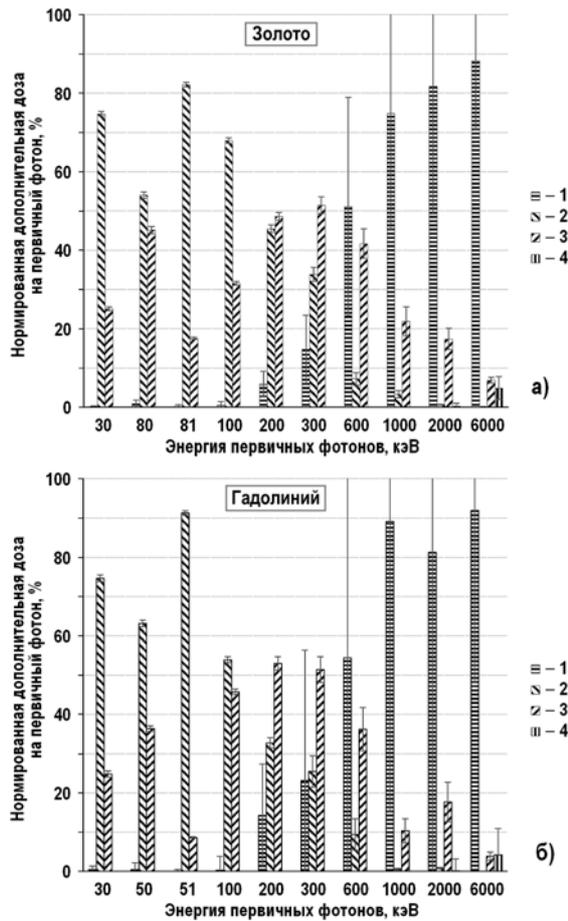


Рис. 6. Вклады в дополнительную дозу в области от поверхности до 100 нм от центра наночастиц из золота и гадолиния \varnothing 30 нм, находящихся в пучке, от электронов, первичных фотонов, вторичных фотонов и позитронов: 1 – электроны; 2 – первичные фотоны; 3 – вторичные фотоны; 4 – позитроны. Отрезками обозначены статистические погрешности

Таким образом, при прохождении пучка фотонов через воду спектр фотонов существенно меняется (рис. 4а). В спектре появляются фотоны более низких энергий, которые более интенсивно ионизируют наночастицы. Вклад вторичных фотонов в дополнительную дозу вблизи поверхности наночастицы оказывается значимым для всех рассмотренных энергий источника первичных фотонов (см. рис. 6). Сравнивая отношение флюенсов первичных и вторичных фотонов на рис. 3 и отношение вкладов первичных и вторичных фотонов в дополнительную дозу на рис. 6, можно сделать вывод, что для всех представленных на рис. 6 энергий, кроме 51 кэВ для гадолиния и 81 кэВ для золота, вторичные фотоны эффективнее первичных в плане увеличения дополнительной дозы вблизи поверхности наночастиц. Таким образом, слой воды, находящийся между источником и областью, содержащей наночастицы, меняет спектр фотонов, делая его более эффективным (в плане увеличения дополнительной дозы вблизи поверхности наночастиц) для облучения наночастиц для всех энергий источника в диапазоне от 30 до 6000 кэВ, за исключением энергий источника чуть выше К-оболочки материала наночастиц.

Сопоставляя рис. 5 и 6, можно прийти к выводу, что ионизация наночастиц электронами и позитронами не может привести к существенной дополнительной дозе вблизи поверхностей наночастиц – для энергий, при которых вклад электронов и позитронов значителен, не наблюдается существенной дополнительной дозы.

Отметим, что несмотря на то, что слой воды увеличивает эффективность самого спектра фотонов, *DEF* вокруг наночастиц при нем будет существенно ниже, чем в случае его отсутствия ввиду значительно большего потока электронов, которые не могут эффективно ионизировать наночастицу и поэтому будут выравнять отношение доз в присутствии и отсутствие наночастицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При облучении фотонами с энергией до 6 МэВ биологической ткани, содержащей наночастицы золота и гадолиния, возникают резкие скачки поглощенной дозы вблизи поверхности наночастиц. Это обусловлено, главным образом, фотоэлектрическим поглощением фотонов в наночастицах с последующим испусканием короткопериодных электронов.

Облучение фотонами тканезквивалентного фантома приводит к возникновению во внутритканевом спектре фотонов низкоэнергетической компоненты и появлению потока электронов и позитронов.

Установлено, что такое изменение спектра фотонов является значимым при анализе механизма радиосенсибилизации биоткани наночастицами для любых энергий источника фотонов (до 6 МэВ).

Показано, что взаимодействие электронов и позитронов с наночастицами не приводит к существенному росту дополнительной дозы вблизи их поверхности и, скорее всего, может быть исключено из рассмотрения при анализе механизма радиосенсибилизации биоткани наночастицами.

Для количественного описания радиосенсибилизации тканей наночастицами необходимо учитывать ряд биохимических процессов, в том числе высокую генерацию повреждающих гидроксильных радикалов и других последующих процессов сложных биологических повреждений.

Литература

1. Van Dyk J. Advances in modern radiation therapy. – Электронный ресурс: https://www.researchgate.net/profile/Jacob_Van_Dyk/publication/255609857_Advances_in_Modern_Radiation_Therapy/links/0f31753b4203dadbb9000000/Advances-in-Modern-Radiation-Therapy.pdf?origin=publication_detail. Дата обращения:

08.11.2018.

2. *Connell P.P., Hellman S.* Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69. – No. 2. – PP. 383-392.
3. *Lehnert S.* Radiosensitizers and radiochemotherapy in the treatment of cancer. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2015, 548 p.
4. *Bergs J.W., Wacker M.G., Hehlhans S., Piiper A., Multhoff G., Rüdell C., Rüdell F.* The role of recent nanotechnology in enhancing the efficacy of radiation therapy // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2015. – Vol. 1856. – No. 1. – PP. 130-143.
5. *Sheino I.N.* Dose-supplementary therapy of malignant tumors. / *Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proceedings of ICNCT-12.* / Edited by Y. Nakagawa, T. Kobayashi and H. Fukuda. / Takamatsu, Kagawa, Japan, 2006. – PP. 531-534.
6. *Хохлов В.Ф., Шейно И.Н., Кулаков В.Н., Митин В.Н. и др.* Способ фотон-захватной терапии злокачественных опухолей. / Патент РФ 2270045, 2006.
7. *Kwatra D., Venugopal A., Anant S.* Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer // *Translational Cancer Research*. – 2013. – Vol. 2. – No. 4. – PP. 330-342.
8. *Chithrani D. B., Jelveh S., Jalali F. et al.* Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy // *Radiation Research*. – 2010. – Vol. 173. – No. 6. – PP. 719-728.
9. *Liu C.-J., Wang C.-H., Chen S.-T. et al.* Enhancement of cell radiation sensitivity by pegylated gold nanoparticles. // *Physics in medicine and biology*. – 2010. – Vol. 55. – No. 4. – PP. 931-945.
10. *Jain S., Coulter J.A., Hounsell A.R. et al.* Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2011. – Vol. 79. – No. 2. – PP. 531-539.
11. *Hainfeld J.F., Slatkin D.N., Smilowitz H.M.* The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice // *Physics in medicine and biology*. – 2004. – Vol. 49. – N309-N315.
12. *Berbeco R.I., Korideck H., Ngwa W. et al.* DNA damage enhancement from gold nanoparticles for clinical MV photon beams // *Radiation Research*. – 2012. – Vol. 178. – No. 6. – PP. 604-608.
13. *Butterworth K.T., McMahon S.J., Currell F.J. et al.* Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization // *Nanoscale*. – 2012. – Vol. 4. – No. 16. – PP. 4830-4838.
14. *Tsiamas P., Liu B., Cifter F. et al.* Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement // *Physics in medicine and biology*. – 2013. – Vol. 58. – No. 3. – PP. 451-464.
15. *Detappe A., Kunjachan S., Rottmann J. et al.* AGuIX nanoparticles as a promising platform for image guided radiation therapy // *Cancer Nanotechnology*. – 2015. – Vol. 6. – No. 1. – P. 4.
16. *Шейно И.Н., Конобеев И.А., Ижевский П.В., Федотов Ю.А.* Оценка относительной биологической эффективности неоднородного микрораспределения поглощенной дозы в бинарных технологиях лучевой терапии. / *Материалы VI Конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-6).* Троицк, 2014. – С. 223-226.
17. *McMahon S.J., Hyland W.B. et al.* Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. // *Scientific Reports*. – 2011. – Vol. 1. – Article no. 18. Электронный ресурс: <https://www.nature.com/articles/srep00018?page=3> Дата обращения: 08.11.2018.
18. *Agostinelli S. et al.* Geant4 - a simulation toolkit // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. – 2003. – Vol. 506. – No. 3. – PP. 250-303.
19. Geant4 physics reference manual. – Электронный ресурс: <http://geant4-userdoc.web.cern.ch/geant4-userdoc/UsersGuides/PhysicsReferenceManual/fo/PhysicsReferenceManual.pdf>. Дата обращения: 08.11.2018.
20. *Karamitros M. et al.* Diffusion-controlled reactions modeling in Geant4-DNA // *Journal of Computational Physics*. – 2014. – Vol. 274. – No. 1. – PP. 841-882.
21. *Incerti S. et al.* Comparison of Geant4 very low energy cross section models with experimental data in water // *Medical Physics*. – 2010. – Vol. 37. – No. 9. – PP. 4692-4708.
22. *Cunha M., Monini C., Testa E., Beuve M.* NanOx, a new model to predict cell survival in the

context of particle therapy // Physics in medicine and biology. – 2017. – Vol. 62. – No. 4. – PP. 1248-1268.

Поступила в редакцию 16.11.2018 г.

Авторы

Конобеев Иван Александрович, инженер-исследователь

E-mail: beo0@mail.ru

Кураченко Юрий Александрович, главный научный сотрудник, д-р физ.-мат. наук

E-mail: ykurachenko@mail.ru

Шейно Игорь Николаевич, зав. лабораторией, канд. физ.-мат. наук

E-mail: igor.sheino@rambler.ru

UDC 615.849.114

IMPACT OF SECONDARY PARTICLES ON MICRODISTRIBUTION OF DEPOSITED DOSE IN BIOLOGICAL TISSUE IN THE PRESENCE OF GOLD AND GADOLINIUM NANOPARTICLES UNDER PHOTON BEAM IRRADIATION

Konobeev I. A. *, Kurachenko Yu. A. **, Sheino I. N. *

* SRC - Bumasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 46 Zhivopisnaya str., Moscow, 123182 Russia

** Russian Institute of Radiology and Agroecology

109 km Kievskoye shosse, Obninsk, Kaluga reg., 249032 Russia

ABSTRACT

It is experimentally proven that nanoparticles of high-Z materials can be used as radiosensitizers for photon beam therapy. In the authors' opinion, data available as of today on the impact of secondary particles (electrons, photons and positrons are generated in biological tissue by penetrating beam of primary photons) on the distribution of deposited dose during photon beam therapy in the presence of nanoparticles, are insufficient. Investigation of this impact constituted the main goal of this work.

Two-stage simulation was performed using Geant4 platform. During the first stage layer of biological tissue (water) was irradiated by monoenergetic photon sources with energies ranging from 10 keV to 6 MeV. As the result of this modeling spectra of electrons, photons and positrons were obtained at the depth of 5 cm. During the second stage the obtained photon spectra were used to irradiate nanoparticles of gold, gadolinium and water. Radial distributions of energy deposited around nanoparticles were obtained as the result of this modeling.

Radial *DEF* (Dose Enhancement Factor) values around nanoparticles of gold and gadolinium positioned in water at the depth of 5 cm were obtained after processing the collected data. Contributions from primary photons and secondary particles (electrons, photons and positrons generated in the layer of water with 5-cm thickness by the penetrating beam of primary photons) in the additional dose deposited around the nanoparticles were calculated as well.

It was demonstrated that layer of biological tissue placed between the source of photons and nanoparticles considerably changes the initial spectrum of photons and this change is significant in the analysis of mechanism of radiosensitization of

biological tissues by nanoparticles for all energies of photon sources of (up to 6 MeV).

It was established that interaction of electrons and positrons with nanoparticles does not lead to significant increase of additional dose in the vicinity of their surfaces and can be most likely excluded from consideration in the analysis of radiosensitization mechanism of nanoparticles.

Key words: nanoparticles of gold and gadolinium, deposited dose, photon beam therapy, Geant4, Monte Carlo simulation.

REFERENCES

1. Van Dyk J. Advances in modern radiation therapy. Available at https://www.researchgate.net/profile/Jacob_Van_Dyk/publication/255609857_Advances_in_Modern_Radiation_Therapy/links/0f31753b4203dadbb9000000/Advances-in-Modern-Radiation-Therapy.pdf?origin=publication_detail (accessed Nov 8, 2018).
2. Connell P.P., Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Research*. 2009, v. 69, no. 2, pp. 383-392.
3. Lehnert S. Radiosensitizers and radiochemotherapy in the treatment of cancer. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2015, 548 p.
4. Bergs J.W., Wacker M.G., Hehlhans S., Piiper A., Multhoff G., Rüdcl C., Rüdcl F. The role of recent nanotechnology in enhancing the efficacy of radiation therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015, v. 1856, no. 1, pp. 130-143.
5. Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors. Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proceedings of ICNCT-12. Edited by Y. Nakagawa, T. Kobayashi and H. Fukuda. Takamatsu, Kagawa, Japan, 2006, pp. 531-534.
6. Khokhlov V.F., Sheino I.N., Kulakov V.N., Mitin V.N., Nasonova T.A., Mitin V.N., Dobrynina O.A. The method of photon-capture therapy of tumors. Patent RF №2270045, 2006 (in Russian).
7. Kwatra D., Venugopal A., Anant S. Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer. *Translational Cancer Research*. 2013, v. 2, no. 4, pp. 330-342.
8. Chithrani D. B., Jelveh S., Jalali F., van Prooijen M., Allen C., Bristow R.G., Hill R.P., Jaffray D.A. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. *Radiation Research*, 2010, v. 173, no. 6, pp. 719-728.
9. Liu C.-J., Wang C.-H., Chen S.-T., Chen H.H., Leng W.H., Chien C.C., Wang C.L., Kempson I.M., Hwu Y., Lai T.C., Hsiao M., Yang C.S., Chen Y.J., Margaritondo G. Enhancement of cell radiation sensitivity by pegylated gold nanoparticles. *Physics in medicine and biology*. 2010, v. 55, no. 4, pp. 931-945.
10. Jain S., Coulter J.A., Hounsell A.R., Butterworth K.T., McMahon S.J., Hyland W.B., Muir M.F., Dickson G.R., Prise K.M., Currell F.J., O'Sullivan J.M., Hirst D.G. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011, v. 79, no. 2, pp. 531-539.
11. Hainfeld J.F., Slatkin D.N., Smilowitz H.M. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Physics in medicine and biology*. 2004, v. 49, N309-N315.
12. Berbeco R.I., Korideck H., Ngwa W., Kumar R., Patel J., Sridhar S., Johnson S., Price B.D., Kimmelman A., Makrigiorgos G.M. DNA damage enhancement from gold nanoparticles for clinical MV photon beams. *Radiation Research*. 2012, v. 178, no. 6, pp. 604-608.
13. Butterworth K.T., McMahon S.J., Currell F.J., Prise K.M. Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization. *Nanoscale*. 2012, v. 4, no. 16, pp. 4830-4838.
14. Tsiamas P., Liu B., Cifter F., Ngwa W.F., Berbeco R.I., Kappas C., Theodorou K., Marcus K., Makrigiorgos M.G., Sajo E., Zygmanski P. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement.

Physics in medicine and biology. 2013, v. 58, no. 3, pp. 451-464.

15. Detappe A., Kunjachan S., Rottmann J., Robar J., Tsiamas P., Korideck H., Tillement O., Berbeco R. AGuIX nanoparticles as a promising platform for image guided radiation therapy. *Cancer Nanotechnology*. 2015, v. 6, no. 1, p. 4.

16. Sheino I.N., Konobeev I.A., Izhevskiy P.V., Fedotov Yu.A. Estimation of relative biological effectiveness of heterogeneous microdistribution of the deposited dose in binary technologies of radiation therapy. Proc. of the VIth Scient. Conf. «Medical physics and innovations in medicine». Troitsk, 2014, pp. 223-226 (in Russian).

17. McMahon S.J., Hyland W.B., Muir M.F., Coulter J.A., Jain S., Butterworth K.T., Schettino G., Dickson G.R., Hounsell A.R., O'Sullivan J.M., Prise K.M., Hirst D.G., Currell F.J. Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. *Scientific Reports*. 2011, v. 1, Article no. 18 (2011). Available at: <https://www.nature.com/articles/srep00018?page=3> (accessed Nov 8, 2018).

18. Agostinelli S., Allison J., Amako K., Apostolakis J., Araujo H., Arce P., Asai M., Axen D., Banerjee S., Barrand G., Behner F., Bellagamba L., Boudreau J., Broglia L., Brunengo A., Burkhardt H., Chauvie S., Chuma J.,..., Zschesche D. Geant4 – a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 2003, v. 506, no. 3, pp. 250-303.

19. Geant4 physics reference manual. Available at: <http://geant4-userdoc.web.cern.ch/geant4-userdoc/UsersGuides/PhysicsReferenceManual/fo/PhysicsReferenceManual.pdf> (accessed Nov 8, 2018).

20. Karamitros M., Luan S., Bernal M.A., Allison J., Baldacchino G., Davidkova M., Francis Z., Friedland W., Ivantchenko V., Ivantchenko A., Mantero A., Nieminen P., Santin G., Tran H.N., Stepan, V., Incerti S. Diffusion-controlled reactions modeling in Geant4-DNA. *Journal of Computational Physics*. 2014, v. 274, no. 1, pp. 841-882.

21. Incerti S., Ivanchenko A., Karamitros M., Mantero A., Moretto P., Tran H.N., Mascialino B., Champion C., Ivanchenko V.N., Bernal M.A., Francis Z., Villagrasa C., Baldacchino G., Guiney P., Capra R., Nieminen P., Zacharatou C. Comparison of Geant4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Medical Physics*. 2010, v. 37, no. 9, pp. 4692-4708.

22. Cunha M., Monini C., Testa E., Beuve M. NanOx, a new model to predict cell survival in the context of particle therapy. *Physics in medicine and biology*. 2017, v. 62, no. 4, pp. 1248-1268.

Authors

Konobeev Ivan Aleksandrovich, Research Engineer

E-mail: beo0@mail.ru

Kurachenko Yuri Aleksandrovich, Chief Researcher, Dr. Sci. (Phys.-Math.)

E-mail: ykurachenko@mail.ru

Sheino Igor Nikolaevich, Head of Laboratory, Cand. Sci. (Phys.-Math.)

E-mail: igor.sheino@rambler.ru