



بررسی فاکتور افزایش دز حاصل از ماده حاجب نانو-گادولینیوم با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو

محبوبه هادیان جزی^۱، مهدی صادقی^{۲*}، محمدرضا قاسمی^۳

۱. گروه فیزیک، دانشگاه پیام نور، کدپستی: ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵، تهران - ایران
۲. گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، کدپستی: ۶۱۸۳-۱۴۱۵۵، تهران - ایران
۳. گروه فیزیک، دانشگاه پیام نور، کدپستی: ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵، تهران - ایران

*Email: sadeghi.m@iums.ac.ir

مقاله‌ی فنی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۳/۱۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۵/۲۴

چکیده

امروزه استفاده از نانوذرات، در افزایش تأثیر پرتودرمانی پیشرفت‌های زیادی داشته است. پارامترهای زیادی مانند اندازه، غلظت، نوع و موقعیت درون سلولی نانوذرات و همچنین نوع و انرژی چشمه تابش در میزان حساس‌کنندگی تأثیر دارند. در این تحقیق با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو، به بررسی تأثیر حضور گادولینیوم در سلول پرداخته شده است و نقش پارامترهای فیزیکی مذکور، در مقدار فاکتور افزایش دز (DEF) مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این راستا با استفاده از نرم‌افزار Geant4، توزیع‌های متفاوتی از نانوذرات گادولینیوم و اتم‌های گادولینیوم در داخل یک سلول، شبیه‌سازی گردید. چشمه پرتوهای X کم‌انرژی (۸۰ keV - ۲۵ keV) و پرنرژی حاصل از شتاب‌دهنده خطی الکترون ($E_{ave} = 2 \text{ MeV}$) به تک سلول تابانده شد و مقدار دز جذبی در غشاء، سیتوپلاسم و هسته محاسبه گردید. در ادامه با شبیه‌سازی یک نانوذره، به بررسی تأثیر اندازه آن و مقدار انرژی چشمه پرتوهای X، در مقدار DEF پرداخته شد. در مقیاس سلولی، افزایش سریعی در مقدار DEF بعد از لبه K رخ داد. پایین‌ترین مقدار DEF، مربوط به هسته است. بیش‌ترین مقدار DEF نیز متعلق به توزیع اتم‌های Gd در سیتوپلاسم و توزیع نانوذرات Gd در غشاء به ترتیب با مقدار ۱/۲۰ و ۱/۱۷ در انرژی ۵۲ keV است. در انرژی ۲ MeV، DEF در همه توزیع‌ها به مقدار ۱ نزدیک می‌شود. در مقیاس نانو مشخص شد که بیش‌ترین DEF به نانوذرات با شعاع ۵۰ nm مربوط است. مقدار DEF پس از لبه K به شدت افزایش می‌یابد. اما در انرژی ۲ MeV، مقدار DEF به ۱ نزدیک می‌شود.

کلیدواژه‌ها: نانو ذرات، گادولینیوم، فاکتور افزایش دز، شبیه‌سازی مونت کارلو

Investigation of a dose-enhancement factor of Nano-Gadolinium contrast agent by Monte Carlo simulation

M. Hadiyan Jazi¹, M. Sadeghi^{2*}, M. Ghasemi³

1. Physics Department, Payame Noor University, Postal code:19395-4697, Tehran-Iran
2. Medical Physics Department, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Postal code: 14155-6183, Tehran-Iran
3. Physics Department, Payame Noor University, Postal code:19395-4697, Tehran-Iran

Technical Paper

Received 8.6.2021, Accepted 15.8.2021

Abstract

Nowadays, the use of nanoparticles has made many developments to enhance the effectiveness of radiotherapy. Many parameters such as size, concentration, type, and intracellular position of nanoparticles, as well as type and energy of the radiation source, affect the sensitivity. In this study, the effect of the presence of gadolinium in the cell has been investigated, and the role of these physical parameters has been evaluated in the dose-enhancement factor (DEF). Using Geant4 software, different distributions of gadolinium nanoparticles (GdNP) and gadolinium atoms were simulated inside a cell. The sources of low energy (25 keV- 80 keV) and high energy from linear electron accelerator ($E_{ave} = 2 \text{ MeV}$) were irradiated to a single cell, and the dose was obtained in its membrane cytoplasm, and the nucleus was calculated. Then, the effect of its size and X-ray source energy on the DEF value was investigated by simulating a nanoparticle. At the cellular scale, a rapid increase in DEF occurred after the Gd K-edge. The lowest DEF is in the core. The maximum DEF belongs to the distribution of Gd atoms in the cytoplasm and the distribution of Gd nanoparticles in the membrane with the values of 1.20 and 1.17 at 52 keV, respectively. At 2 MeV, the DEF in all distributions is close to 1. At the nanoscale, it was also found that the highest DEF was related to nanoparticles with a radius of 50 nm. Also, the DEF value increases sharply after the Gd K-edge, but at 2 MeV, the DEF value approaches 1.

Keywords: Nanoparticles, Gadolinium, Dose-enhancement factor, Monte carlo simulation



۱. مقدمه

یکی از ابزارهای مؤثر در پرتودرمانی برای به حداقل رساندن آسیب به بافت سالم و در عین حال افزایش آسیب به بافت سرطانی، استفاده از نانوذرات با عدد اتمی بالا است. نانوذرات به ذرات با اندازه ۱ تا ۱۰۰ nm اطلاق می‌شود. این ذرات دارای قدرت نفوذ سلولی بالاتر و در عین حال مضرات پایین‌تر نسبت به دیگر حساس‌کننده‌ها هستند [۱].

مکانیسم حساس‌کنندگی نانوذرات هنوز به‌طور کامل توضیح داده نشده است. با این وجود این تأثیر را می‌توان به جنبه‌های مختلفی مانند جنبه‌های فیزیکی (مانند افزایش دز تابشی در مقیاس ماکرو و نانو) و همین‌طور جنبه‌های شیمیایی و زیستی، مانند تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) در اثر تولید الکترون‌های اوزه، اختلال در ترمیم دی ان ای^۲ و رخدادهای سیتوپلاسمی در نتیجه آسیب به سیستم لیزوزومی یا میتوکندری نسبت داد [۲-۴].

مطالعات قابل توجهی برای نشان دادن اثر حساس‌کنندگی نانوذرات صورت گرفته است که از بین این نانوذرات، نانوذرات طلا به‌طور خاص در چند دهه اخیر مورد توجه بوده است [۱، ۳-۵]. تأثیر نانوذرات به‌عنوان حساس‌کننده اولین بار توسط هاینفلد و همکاران در سال ۲۰۰۴، با استفاده از تزریق نانوذرات طلای ۱/۹ nm، به صورت داخل وریدی به موش‌هایی که به سرطان سینه مبتلا بودند و سپس تابش‌دهی با پرتوی X ۲۵۰ kVp مورد بررسی قرار گرفت. بررسی‌ها نشان داد این موش‌ها نسبت به موش‌هایی که فقط تحت تابش X قرار گرفته بودند، ۴ برابر بیش‌تر بقای یک ساله داشتند [۶].

استفاده از نانوذرات گادولینیوم (GdNPها) در سال‌های اخیر به چند دلیل مورد توجه قرار گرفته است: (۱) گادولینیوم نه تنها در درمان سرطان، بلکه در تشخیص تومور در MRI بسیار مؤثر است [۷]. (۲) در آزمایشات درون تنی^۳، گادولینیوم نشان داده است که سریعاً توسط کلیه‌ها حذف شده و هیچ شواهدی دال بر سمیت نشان نداده است. (۳) نانوذرات گادولینیوم، به‌طور قابل ملاحظه‌ای، آسیب‌رسانی به سلول‌های گلیوبلاستوما را زمانی که تحت تابش پرتوهای X و پرتوهای گاما و یون‌های سریع قرار می‌گیرد، افزایش می‌دهد [۸-۱۰].

مطالعات نشان می‌دهد که حساس‌کنندگی نانوذرات به فاکتورهای زیادی مانند نوع، اندازه، غلظت و موقعیت درون سلولی نانوذرات و همچنین انرژی تابش بستگی دارد [۱، ۳، ۵،

[۱۱، ۱۲]. تجمع نانوذرات طلا در داخل سلول‌ها و استقرار آن‌ها علی‌رغم این که وارد هسته سلول نمی‌شوند، باعث افزایش برهم کنش فوتون و الکترون می‌شود [۱، ۱۳]. نتایج یک بررسی نشان داد نانوذرات گادولینیومی که در لیزوزوم سلول‌های U87 جای گزیده شده بودند، زمانی که تحت تابش پرتوی گاما قرار گرفتند، فاکتور افزایش دز به میزان ۲۳٪ افزایش پیدا نمود که این امر به علت اختلال شدید در لیزوزوم‌ها رخ داده است [۱۰]. اندازه نانو ذرات عامل مهم در زمان حضور در خون است. نانوذرات کوچک تر به سرعت از طریق کلیه‌ها فیلتر می‌شوند، در حالی که نانوذرات با اندازه بزرگ با مشکل پاک‌سازی روبه‌رو هستند [۱]. اندازه نانوذرات بر جذب سلولی تأثیر می‌گذارد. از آن‌جا که نانوذرات با اندازه ۱ تا ۱۰۰ nm می‌توانند وارد سلول شوند، طراحی اندازه بهینه نقش مهمی در افزایش جای‌گزینی سلولی دارد [۱۴]. از طرفی اندازه نانوذرات بر فاکتور افزایش دز (DEF) نیز تأثیر می‌گذارد [۳، ۱۱، ۱۲، ۱۵]. نتیجه یک بررسی در مورد نانوذرات طلا نشان می‌دهد که نانوذرات طلا با قطر ۵۰ nm می‌تواند بالاترین REF^۴ (۱/۴۳ در ۲۲۰ kVp) را در مقایسه با نانوذرات با اندازه ۱۴ nm و ۷۴ nm (به ترتیب ۱/۲۰ و ۱/۲۶) داشته باشد [۱۶]. بررسی غلظت نانوذرات نشان می‌دهد که تأثیر غلظت در افزایش دز بیش‌تر از اندازه نانوذرات است [۱۱، ۱۷]. نتایج یک بررسی نشان می‌دهد که افزایش غلظت نانوذرات طلا باعث کاهش سرعت رشد سلول‌ها می‌شود [۱۳، ۱۸]. این کاهش در اثر افزایش تعداد GNPها و در نتیجه افزایش اثر فوتوالکتریک بین فوتون‌ها و اتم‌های طلا رخ می‌دهد. در بررسی که بین غلظت گادولینیوم و مقدار DEF با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو صورت گرفت، مشخص شد که با افزایش غلظت، مقدار DEF افزایش می‌یابد. با این وجود در شرایط مشابه، مقدار DEF در Gd کمی پایین‌تر از طلا است [۸]. البته باید مسأله سمیت را نیز در اثر افزایش غلظت در نظر گرفت و بین اثر تقویت دز و سمیت تعادل برقرار کرد.

از طرفی میزان اثربخشی نانوذرات، به انرژی تابش نیز بستگی دارد. مزیت اصلی استفاده از پرتوهای فوتون در گستره keV، سطح مقطع‌های بالای برهم‌کنش‌های فوتوالکتریک در لایه‌های K و L مواد سنگین است، در حالی که در پرتوهای انرژی بالا، برهم‌کنش‌های کمپتون غالب است. برهم‌کنش‌های فوتوالکتریک منجر به گسیل تعداد زیادی الکترون‌های انرژی پایین (LEE)^۵ (فوتوالکترون‌ها، الکترون‌های اوزه و

1. Reactive Oxygen Species
2. DNA Repair Impairment
3. In Vivo

4. Ratio Enhancement Factor

5. Low-Energy Electron

Journal of Nuclear Science and Technology

Vol. 101, No 4, 2022, P 172-180



ندارند، لذا شبیه‌سازی با کدهای مختلف روش مناسبی برای اطمینان از صحت نتایج آرایه شده است. از این رو نتایج به دست آمده از این مقاله با نتایج به دست آمده از کدهای دیگر نظیر PENELOPE مقایسه و اعتبارسنجی شده است. نکته دیگر، استفاده از تکنیک‌های کاهش واریانس به منظور کاهش خطای نتایج است. با توجه به ابعاد بسیار کوچک سلول و دقت بالای مورد نیاز، لازم است شبیه‌سازی با تعداد زیاد ذره اولیه انجام شود تا بتوانیم درصد خطا را کاهش دهیم. این امر مستلزم داشتن فضای بسیار زیاد در کامپیوتر برای نگهداری لحظه‌ای نتایج و صرف زمان طولانی (چندین روز) برای هر شبیه‌سازی است. با توجه به محدودیت‌های موجود (حافظه، سرعت و تعداد هسته‌های محاسبه‌گر در کامپیوتر)، تمهیداتی در برنامه و روش محاسبه در نظر گرفته شد تا با صرف زمان کمتر و تکرار شبیه‌سازی‌ها بتوان خطای محاسبات را به زیر ۱٪ (در ابعاد سلولی) و ۳٪ (در ابعاد نانومتری) رساند.

۱.۲ شبیه‌سازی در مقیاس سلولی

با استفاده از ابزار Geant4، سه قسمت اصلی سلول که شامل هسته، سیتوپلاسم و غشاء است، شبیه‌سازی گردید. یک کره به قطر $10 \mu\text{m}$ (قطر متوسط یک سلول) به عنوان سلول و حلقه کروی شکل به ضخامت 7.5 nm به دور سلول به عنوان غشاء و کره‌ای با قطر $4 \mu\text{m}$ در مرکز سلول به عنوان هسته، شبیه‌سازی شد. این سلول در مرکز مکعبی به ضلع $15 \mu\text{m}$ که بیان‌گر محیط خارجی است، قرار می‌گیرد. همه این قسمت‌ها از آب پر شده‌اند. توزیع‌های مختلفی از اتم‌های گادولینیوم و نانوذرات گادولینیوم در داخل سلول انتخاب گردید. در شکل ۱ این توزیع‌ها نشان داده شده‌اند: الف) اتم‌های Gd به صورت یکنواخت در سیتوپلاسم سلول توزیع شده‌اند. ب) اتم‌های Gd در لیزوزوم‌های کروی شکل با قطر 290 nm یا لیزوزوم‌های استوانه‌ای با ارتفاع 290 nm و قطر 290 nm واقع شده‌اند. ج) نانوذرات گادولینیوم (GdNP) به شعاع 50 nm به صورت تصادفی در سیتوپلاسم توزیع شده‌اند. د) نانوذرات با شعاع 50 nm به صورت تصادفی در غشاء سلول توزیع شده‌اند. مهم‌ترین عامل محدودیت غلظت گادولینیوم یا عناصر مشابه، میزان سمی بودن و عدم سازگاری با بدن است. در همه این شرایط، غلظت گادولینیوم 0.6 pg/cell که تقریباً معادل 1.2 mg Gd/ml است، در نظر گرفته شده است.

Coster-kronig می‌گردد [۲، ۱۰]. بررسی میکروذیمتری حضور یک نانوذره طلا در یک اتم منفرد با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو با مقایسه چندین چشمه (^{125}I ، ^{103}Pd ، ^{169}Yb ، ^{192}Ir ، 50 kVp و انرژی بالای 6 MV)، افزایش بیش از ۲ مرتبه بزرگی در مقدار دز ناشی از طلا، به دلیل افزایش شدید تولید الکترون در هنگام تابش با انرژی کم را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد این افزایش تا چند میکرومتر از چشمه و نیز افزایش قابل توجه تا $50 \mu\text{m}$ حاصل می‌شود. هم‌چنین در انرژی بالا امکان افزایش دز با ضریب بیش از ۸ تا چند میکرومتر از چشمه فراهم می‌شود [۱۹].

از شبیه‌سازی مونت کارلو می‌توان برای بررسی تأثیر فیزیکی و زیستی افزودن نانوذرات در پرتودرمانی استفاده کرد. روش‌های مونت کارلو دسته گسترده‌ای از الگوریتم‌های محاسباتی هستند که برای به دست آوردن نتایج عددی به نمونه‌گیری تصادفی مکرر متکی هستند و اغلب در مسایل فیزیکی، زیستی و ریاضیاتی مورد استفاده قرار می‌گیرند و در مواردی که استفاده از سایر روش‌های ریاضی دشوار یا غیرممکن است بسیار کاربرد دارند [۲۰].

۲. مدل و شبیه‌سازی

Geant4 ابزاری شبیه‌سازی است که براساس روش شیء‌گرا و برنامه‌نویسی ++C نوشته شده است. این کد که در سال ۱۹۹۸ در CERN توسعه یافت اثرات برهم‌کنش‌های پرتو با ذرات محیط را به روش مونت کارلو شبیه‌سازی می‌کند. برحسب نوع پرتوی ورودی، هندسه و مواد تشکیل‌دهنده محیط مسأله تعریف شده و نتیجه نهایی تحت عنوان انرژی جذب شده، دز جذبی، تعداد ذرات و ... آرایه می‌شود [۲۱]. در این مقاله، با استفاده از کد Geant4-۱۰.۵.۰۱ به بررسی رفتار اتم‌های گادولینیوم و نانوذرات گادولینیوم (GdNA) تحت تابش می‌پردازیم و تأثیر پارامترهای اندازه و جای‌گزیدگی نانوذرات و اتم‌های Gd در نواحی مختلف سلول و انرژی چشمه تابش را در فاکتور افزایش دز (DEF) مورد بررسی قرار می‌دهیم. در ادامه تک نانوذره گادولینیوم را شبیه‌سازی نموده و تأثیر مقدار انرژی چشمه و اندازه نانوذره را در فاکتور افزایش دز مورد بررسی قرار می‌دهیم. از لیست فیزیکی emstandard_option3 برای تعریف برهم‌کنش‌های الکترومغناطیسی پرتوهای X با محیط استفاده شده است.

با توجه به این‌که نتایج به دست آمده از کدهای شبیه‌سازی برای بررسی یک مسأله واحد همواره مطابقت کاملی با یک‌دیگر



در حضور Gd به دز در شرایط بدون Gd، مقدار میانگین DEF به دست آمد.

۲.۲ شبیه‌سازی در مقیاس نانومتری

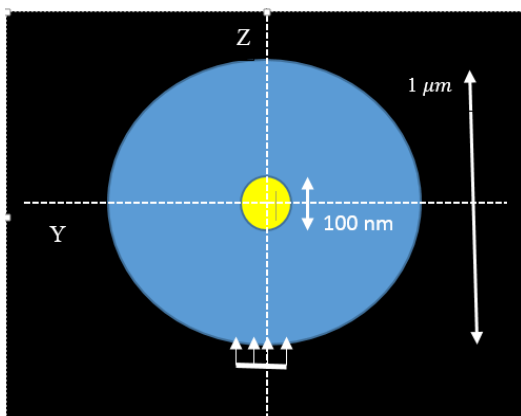
مقیاس سلولی اجازه پردازش دقیق پدیده‌های رخ داده در مقیاس نانوذره را نمی‌دهد. از این رو برای بررسی دقیق‌تر فاکتور افزایش دز حاصل از ذرات ثانویه، شبیه‌سازی را در مقیاس نانومتری انجام می‌دهیم. تک ذره GdNP، در مرکز یک کره آبی به قطر $1 \mu\text{m}$ واقع شده است. چشمه دایره‌ای پرتوی X با شعاعی برابر با شعاع نانوذره و در فاصله 560 nm ، در خارج کره آبی واقع شده و در راستای محور Z بدون واگرایی به نانوذره می‌تابد.

چند شعاع متفاوت نانوذره ($r = 10, 20, 30, 40, 50 \text{ nm}$) و چند انرژی متفاوت پرتوی X (انرژی پایین 25 keV تا 80 keV و انرژی بالا 2 MeV) برای بررسی مقدار DEF، انتخاب شده است. شکل ۲، هندسه این شبیه‌سازی را نشان می‌دهد. زمان اجزای طولانی به ازاء هر انرژی و اندازه نانوذره طوری مدیریت شده تا خطاهای آماری به مقدار قابل قبول ($3\% \leq$) برسد. در پایان شبیه‌سازی، دو کمیت بررسی شد: (۱) میانگین DEF در کره آبی به شعاع 500 nm و (۲) DEF در فواصل 20 nm از سطح نانوذره.

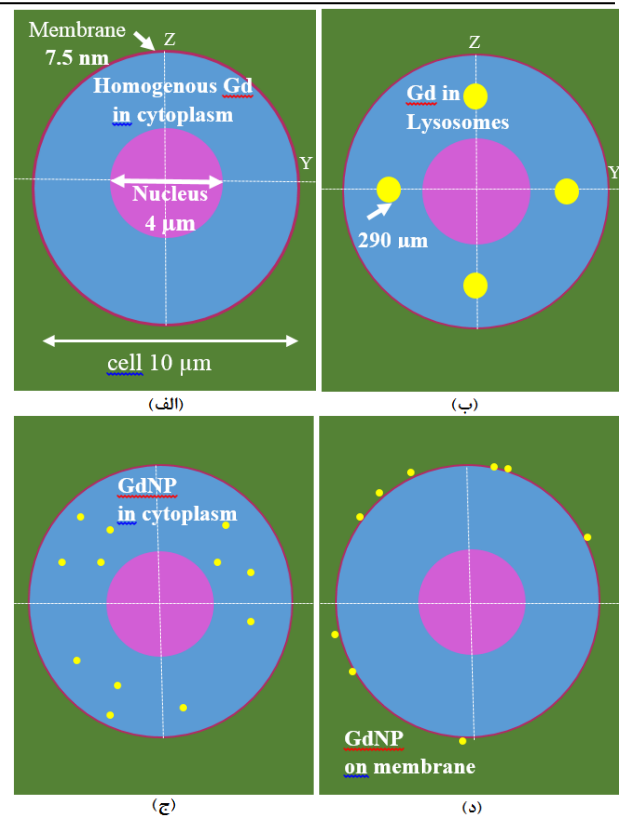
۳. نتایج

۱.۳ نتایج شبیه‌سازی مونت کارلو در مقیاس سلولی

میانگین DEF در هسته، سیتوپلاسم، غشاء و کل هسته برای توزیع‌های مختلف گادولینیوم برحسب انرژی چشمه در شکل ۳ ترسیم شده است.



شکل ۲. هندسه شبیه‌سازی شده یک نانوذره GdNP در مرکز یک کره آبی و تابش پرتوی X به صورت همگرا به نانوذره.



شکل ۱. هندسه شبیه‌سازی شده برای توزیع‌های مختلف گادولینیوم در سلول: الف) توزیع همگن اتم‌های Gd در سیتوپلاسم ب) توزیع اتم‌های Gd در لیزوزوم کروی یا استوانه‌ای ج) توزیع تصادفی نانوذرات Gd با شعاع 50 nm در سیتوپلاسم د) توزیع تصادفی نانوذرات Gd در غشاء.

یک چشمه مربعی شکل به ضلع $15 \mu\text{m}$ در خارج فانتوم، پرتوهای X تک‌انرژی را به سمت سلول ایجاد می‌کند. استفاده از فوتون‌های تک‌انرژی تا حد زیادی موجب کاهش زمان شبیه‌سازی می‌شود. از طرفی استفاده از انرژی مؤثر طیف پرتوهای ایکس (به صورت تک‌انرژی) در دزیمتری محاسباتی و شبیه‌سازی‌ها معمول بوده و برآورد مناسبی از دز جذبی می‌دهد. گستره انرژی پرتوهای X کم‌انرژی (25 تا 80 keV) و پر انرژی 2 MeV (انرژی میانگین دستگاه شتاب‌دهنده الکترون 6 MV) انتخاب گردید. اجراها طوری مدیریت شد تا خطای آماری زیر 1% باقی بماند.

با تابش فوتون به فانتوم دز جذبی نواحی مختلف در شرایط بدون Gd و هم‌چنین در شرایط حضور Gd در سلول تعیین گردید. پرتوهای ثانویه از قبیل فوتون‌های پراکنده‌شده، الکترون‌های اوژه، اشعه ایکس مشخصه و ... با توجه به تعریف برهم‌کنش‌های احتمالی، در لیست فیزیکی برنامه Geant4 لحاظ شدند تا اثرات همه عوامل در محاسبه دز جذبی منظور شود. با مشخص شدن دز جذبی در نقاط مختلف، از تقسیم دز



در همه موارد، مقدار DEF در عبور از لبه K گادولینیوم (۵۰/۲۴ keV) با شیب تندی افزایش پیدا کرده است.

در هسته بیشینه DEF، در همه توزیع‌های مختلف Gd، چه در حالت اتمی و چه در حالت نانوذره، در انرژی ۶۵ keV، رخ داده است. بیش‌ترین مقدار DEF در این ناحیه، مربوط به توزیع یکنواخت اتم Gd در سیتوپلاسم با مقدار ۱/۰۹ و پس از آن توزیع Gd در لیزوزوم‌ها و توزیع نانوذرات در سیتوپلاسم با مقدار ۱/۰۷ است. کم‌ترین مقدار DEF در هسته هم، مربوط به توزیع نانوذرات در غشاء با مقدار ۱/۰۳ است.

در ناحیه سیتوپلاسم، بیش‌ترین DEF به توزیع اتم‌های Gd در سیتوپلاسم با مقدار ۱/۲۰ در انرژی ۵۲ keV مربوط است. مقدار بیشینه DEF برای توزیع نانوذرات در سیتوپلاسم و توزیع اتم‌های Gd در لیزوزوم‌ها، ۱/۰۷ و در انرژی ۶۵ keV است.

برای توزیع نانوذرات در غشاء نیز، مقدار بیشینه DEF، ۱/۰۲ و در انرژی ۶۵ keV رخ داده است.

در غشاء، بیش‌ترین DEF به توزیع نانوذرات Gd در غشاء با مقدار ۱/۱۷ و در انرژی ۵۲ keV مربوط است. در بقیه توزیع‌ها این مقدار بیشینه در ۶۵ keV رخ داده است.

در همه موارد، DEF نزدیک به مقدار یک برای انرژی ۲ MeV است. البته در ناحیه سیتوپلاسم و توزیع اتم‌های Gd در سیتوپلاسم، مقدار DEF، ۱/۰۲ است.

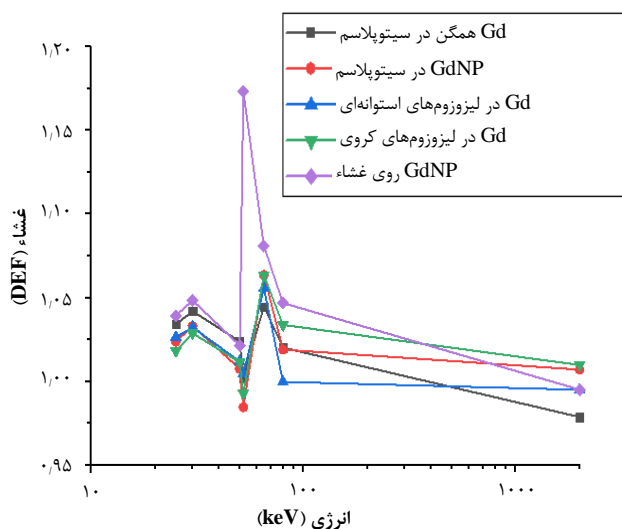
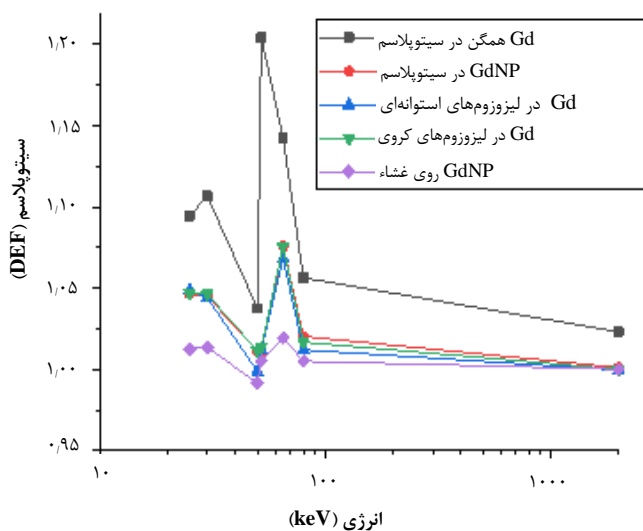
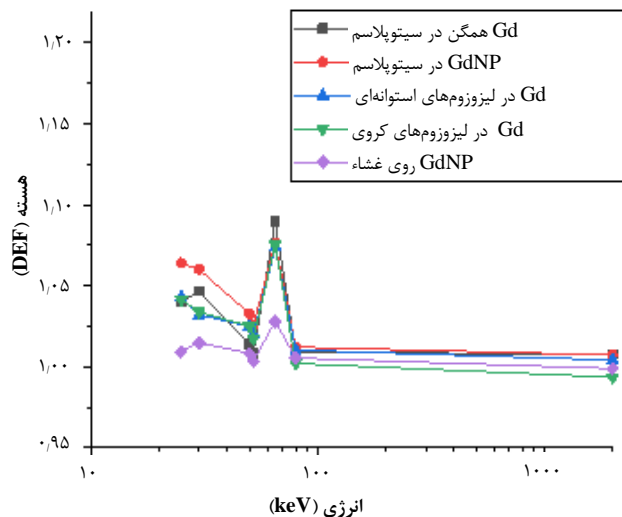
۲.۳ نتایج شبیه‌سازی مونت کارلو در مقیاس نانومتری

به منظور تجسم تأثیری که یک نانوذره می‌تواند در جذب انرژی در مقیاس نانومتری داشته باشد، نمودار دز برحسب فاصله از نانوذره در حضور GdNP به شعاع ۵۰ nm و بدون حضور نانوذره، در انرژی ۸۰ keV در شکل ۴ ترسیم شده است.

نمودار به وضوح نقش حضور NP را در اصلاح مقدار جذب دز نشان می‌دهد. در واقع NP به عنوان منبع ثانویه تابش عمل کرده و مقدار دز در نزدیکی NP به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد و با فاصله‌گیری از نانوذره به سرعت افت پیدا می‌کند به طوری که در فواصل دور به مقدار دز در آب می‌رسد.

۱.۲.۳ فاکتور افزایش دز برحسب انرژی پرتو

شکل ۵، منحنی تغییرات DEF حاصل از یک تک نانوذره گادولینیوم را در دو حالت بیان شده نشان می‌دهد.



شکل ۳. میانگین DEF به دست آمده در هسته، سیتوپلاسم، غشاء به‌عنوان تابعی از انرژی (۲۵ keV تا ۲ MeV) برای چهار توزیع گادولینیوم با ۰.۶ pg Gd/cell و نانوذرات با شعاع ۵۰ nm.



هنگام عبور از لبه K، مقدار DEF به شدت افزایش می‌یابد. به طوری که در عبور از انرژی ۵۰ keV به ۵۲ keV، مقدار DEF از ۳/۳ به ۵۶/۸ (شکل ۵ الف) می‌رسد. در انرژی ۵۵ keV باز هم DEF افزایش یافته و به مقدار ۷۸/۶ می‌رسد. پس از آن، کاهش DEF ادامه می‌یابد. در انرژی ۲ MeV، مقدار DEF عملاً به یک کاهش می‌یابد.

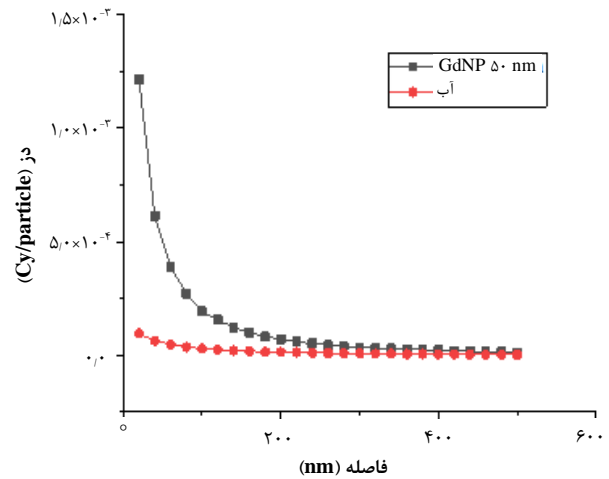
۲.۲.۳ فاکتور افزایش دز برحسب اندازه نانوذره

در شکل ۶ الف) میانگین DEF برحسب اندازه نانوذره، در انرژی ۵۵ keV و ب) میانگین DEF در هر پوسته کروی به شعاع ۲۰ nm از سطح نانوذره تا انتهای کره آبی ترسیم شده است.

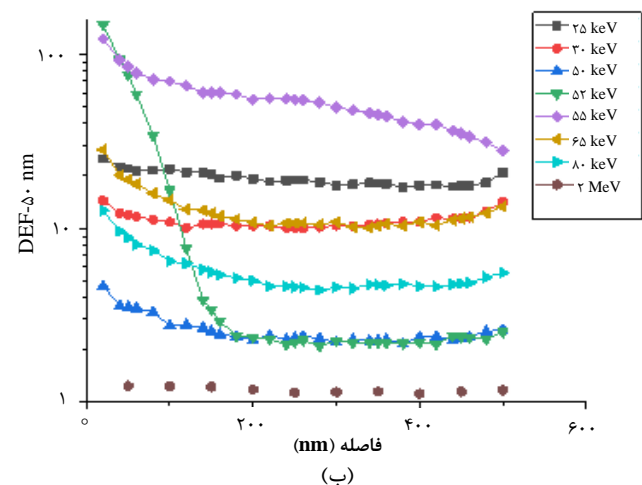
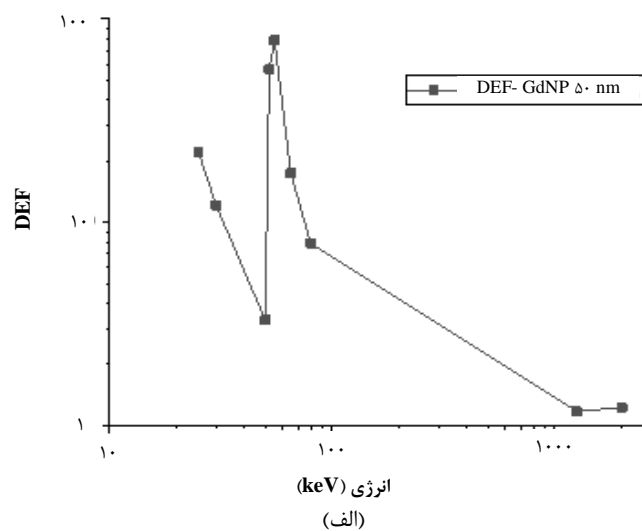
شکل ۶ الف نشان می‌دهد که مقدار DEF با افزایش اندازه نانوذره از ۱۰ nm به ۵۰ nm افزایش پیدا کرده است. شکل ۶ ب هم به خوبی نشان می‌دهد که مقدار DEF در نزدیکی نانوذره بیشترین مقدار را دارد و با فاصله از نانوذرات تا حدود ۱۰۰ nm به سرعت کاهش پیدا می‌کند. از این فاصله به بعد مقدار DEF با شیب ملایمی کاهش پیدا می‌کند. در واقع مقدار دز در راستای Z (راستای تابش پرتو) با فاصله از نانوذره به شدت کاهش می‌یابد. در صورتی که مقدار دز در خارج از این میدان تقریباً ثابت است [۳]. نتیجه براینکه این دو اثر، کاهش ملایم شیب DEF برای فواصل دور از نانوذره است.

۴. بحث

در مقیاس سلولی، از یک مدل کروی برای سلول و وجود هسته در مرکز آن، به‌منظور شبیه‌سازی استفاده نمودیم. در واقعیت سلول می‌تواند شکل کروی نداشته باشد و هسته نیز کاملاً در مرکز سلول نباشد. در مقاله‌ای که Sung و همکاران در مورد شکل سلول و مکان هسته روی نانوذرات طلا انجام دادند، مشخص شد که شکل سلول تأثیر قابل معنایی روی نتایج ندارد. از طرفی افزایش کمی در انرژی‌های kV با شیفت هسته به سمت غشاء رخ می‌دهد [۲۲]. هم‌چنین نانوذرات عمدتاً در غشاء و سیتوپلاسم سلول تجمع می‌یابند و به هسته سلول نمی‌رسند [۳]. برای مدل نانوذرات توزیع شده روی غشاء، این محتمل‌ترین حالت برای آزمایشات سلولی انجام شده در ESRF^۱ با GdNP است. تصاویر گرفته شده توسط میکروسکوپ فلورسانس توسط Florence Taupin، تجمع خاصی از نانوذرات گادولینیوم را بر روی غشاء نشان داد [۲۳]. تصاویر دو مدل دیگر مورد مطالعه، نانوذرات توزیع شده در سیتوپلاسم یا تجمع نانوذرات در لیزوزومها، نیز توسط Laure Bobyk گرفته شده است. در این بررسی او به بافت تومور موش‌ها، نانوذرات طلا به قطر ۱۵ nm تزریق نمود که پس از ۲۴ ساعت، تصاویر تجمع نانوذرات در سیتوپلاسم و پس از ۶ روز تجمع نانوذرات در لیزوزومها را نشان داد [۲۴].



شکل ۴. نمودار دز برحسب فاصله در حضور نانوذره و بدون حضور نانوذره.



شکل ۵. الف) میانگین DEF برحسب انرژی پرتوی X برای نانوذره GdNP با شعاع $r = 50$ nm در فواصل ۲۰ نانومتری از سطح نانوذره.

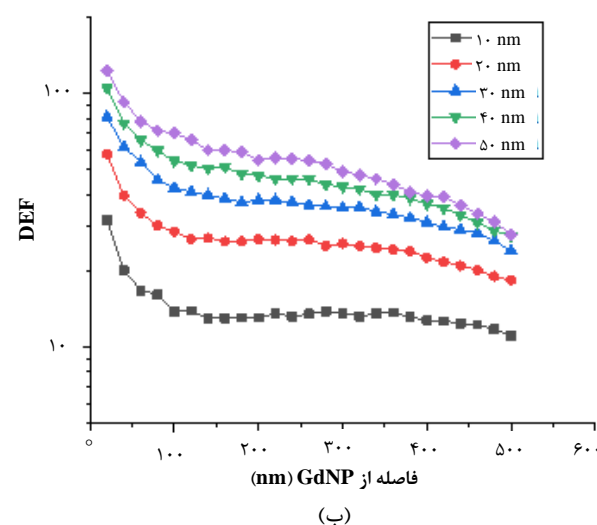
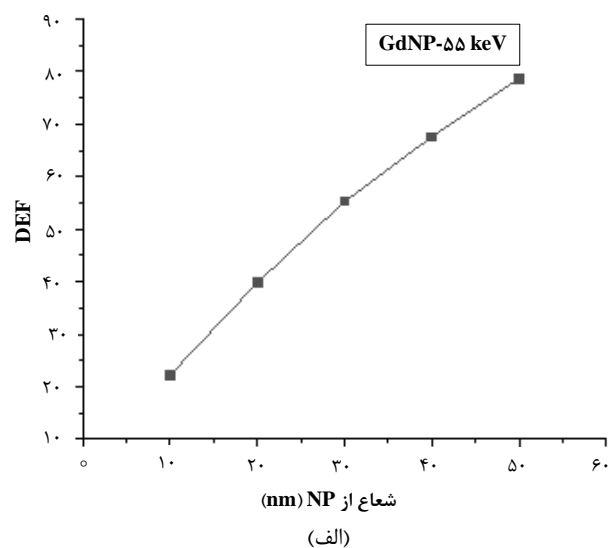
هر دو حالت الف) و ب) به خوبی نشان می‌دهند که مقدار DEF با افزایش انرژی پرتو، به طور کلی کاهش می‌یابد. ولی در



این‌رو، وجود نانوذرات در غشاء، حتی اگر به ناحیه سیتوپلاسم نیز نرسد، می‌تواند آسیب جدی به سلول وارد کرده و موجب مرگ سلولی شود. در ناحیه سیتوپلاسم، بالاترین DEF به توزیع اتم‌های Gd در سیتوپلاسم مربوط است. توزیع اتم‌های Gd به صورت دسته‌ای در لیزوزوم‌ها، DEF بسیار بالایی تا مقدار ۶۰، در ناحیه لیزوزوم‌ها به‌وجود می‌آورد [۳]. بنابراین به دلیل نقش حیاتی لیزوزوم‌ها در سلول، وجود این مقادیر بالای DEF، می‌تواند آسیب جدی به سلول‌ها وارد نماید. مطالعه ما نشان می‌دهد که شکل لیزوزوم‌ها در مقدار DEF تأثیر ندارد.

نتایج تجربی به‌دست آمده از حضور نانوذرات گادولینیوم درون سلول مقادیر بالاتری را نسبت به مقادیر شبیه‌سازی در همه انرژی‌ها حتی در انرژی بالا نشان می‌دهد. در این نتایج هم مقدار DEF در عبور از لبه K افزایش سریعی داشته و بیشینه DEF در ۶۵ keV رخ داده است. بالاتر بودن نتایج تجربی را می‌توان به دلیل اثرات زیستی دانست که در شبیه‌سازی وجود ندارد [۳].

از آن جایی که نانوذرات با عدد اتمی بالا عمدتاً در تومور جذب می‌شوند، به دلیل تفاوت زیاد در ضرایب جذب پرتوی X با انرژی پایین در این مواد با محیط، می‌توان بین تومور و بافت‌های سالم اطراف اثر افتراقی ایجاد کرد. فوتون‌ها در گستره keV فاکتور افزایش دز بالایی را در ناحیه تومور نشان می‌دهند [۱۱]. برهم‌کنش فوتون‌های کم‌انرژی با نانوذرات Gd، عمدتاً از طریق فوتوالکتریک است که باعث تولید الکترون‌های ثانویه نظیر فوتوالکتریک‌ها، الکترون‌های اوژه و پرتوهای X مشخصه و ... می‌گردد که افزایش دز جذبی را به‌همراه دارد. در گستره انرژی MeV، از آن‌جایی‌که برهم‌کنش‌ها عمدتاً از نوع کمپتون است و برهم‌کنش‌های فوتوالکتریک سریعاً کاهش می‌یابد، تأثیر افزایش دز در این گستره انرژی به صفر می‌رسد. شکل ۵ (الف) و (ب) مقدار بالای DEF را در گستره keV و مقدار نزدیک به یک را در گستره MeV به خوبی نشان می‌دهد. شکل ۴ نیز این افزایش قابل توجه دز جذبی را در محل نانوذرات و کاهش سریع دز را با فاصله‌گیری از نانوذرات نشان می‌دهد. بنابراین اگر فرض کنیم یک نانو ذره در مرکز هر سلول باشد، توزیع دز سلول‌های مجاور که حاوی نانو ذره هستند، هیچ‌گونه هم‌پوشانی با یک‌دیگر ندارند. به عبارت دیگر، در ابعاد سلولی، احتمال داشتن توزیع یکنواخت دز وجود ندارد و قله‌هایی در اطراف نانو ذرات خواهیم داشت. با افزایش تعداد نانو ذرات و کاهش قطر آن‌ها در یک سلول انتظار داریم که با هم‌پوشانی این قله‌ها، توزیع دز تا حدودی، یکنواخت‌تر شود.



شکل ۶. الف) مقدار فاکتور افزایش دز برحسب اندازه نانوذره در انرژی ۵۵ keV، ب) مقادیر DEF در فواصل ۲۰ nm از GdNP.

با توجه به این‌که در هسته گادولینیوم وجود ندارد، مقدار دز در هسته ناشی از توزیع Gd در سیتوپلاسم و غشاء است. همان‌طور که از شکل ۳ مشخص است، مقدار DEF در هسته، پایین است. از طرفی شکل ۴ نیز نشان می‌دهد که با فاصله‌گیری از نانوذره، دز به سرعت کاهش پیدا می‌کند. از این‌رو، تعداد الکترون‌های ثانویه‌ای که به هسته می‌رسند، کاهش یافته و مقدار DEF در هسته پایین می‌ماند. همچنین در توزیع نانوذرات در غشاء، به دلیل فاصله زیاد نانوذرات از هسته، سهم الکترون‌های ثانویه بسیار پایین شده و DEF نسبت به توزیع‌های دیگر در هسته پایین است. همین روند تغییرات تا حدود زیادی در مقاله D. Rachel و همکاران که با استفاده از کد PENELOPE صورت گرفته است، دیده می‌شود [۳]. توزیع نانوذرات در غشاء، به دلیل تراکم بالای نانوذرات در آن، باعث مقدار DEF بالایی در بالای لبه K، در ناحیه غشاء شده است. از



مراجع

1. M. Babaei, M. Ganjalikhani, *The potential effectiveness of nanoparticles as radio sensitizers for radiotherapy*, *BiolImpacts.*, **4(1)**, 15 (2014).
2. J.C.G. Jeynes, et al., *Investigation of gold nanoparticle radiosensitization mechanisms using a free radical scavenger and protons of different energies*, *Phys. Med. Biol.*, **59 (21)**, 6431 (2014).
3. R. Delorme, et al., *Comparison of Gadolinium Nanoparticles and Molecular Contrast Agents for Radiation Therapy-Enhancement*, *Med. Phys.*, **44(11)**, 5949 (2017).
4. Y. Chen, et al., *Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy*, *Int. J. Nanomedicine.*, 2020; **15**, 9407 (2020).
5. D. Kwatra, A. Venugopal, Sh. Anant, *Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer*, *Transl. Cancer. Res.*, **2(4)**, 330 (2013).
6. J.F. Hainfeld, D.N. Slatkin, H.M. Smilowitz, *The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice*, *Phys. Med. Biol.*, **49(18)**, N309 (2004).
7. D.G. Zhang, et al., *Monte Carlo Study of Radiation Dose Enhancement by Gadolinium in Megavoltage and High Dose Rate Radiotherapy*, *PLoS. One.*, **9(10)**, e109389 (2014).
8. Y. Prezado, et al., *Gadolinium dose enhancement studies in microbeam radiation therapy*, *Med. Phys.*, **36(8)**, 3568 (2009).
9. L. Sancey, et al., *The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy*, *Br. J. Radiol.*, **87(1041)**, 20140134 (2014).
10. L. Stefancikova, et al., *Cell localisation of gadolinium-based nanoparticles and related radiosensitising efficacy in glioblastoma cells*, *Cancer Nanotechnol.*, **5(1)**, 6 (2014).
11. Ch. Hwang, J.M. Kim, J. Kim, *Influence of concentration, nanoparticle size, beam energy, and material on dose enhancement in radiation therapy*, *J. Radiat. Res.*, **58(4)**, 405 (2017).
12. S. Keshavarz, D. Sardari, *Different distributions of gold nanoparticles on the tumor and calculation of dose enhancement factor by Monte Carlo simulation*, *NUCET.*, **5(4)**, 361 (2019).
13. S. Jain, et al., *Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **79(2)**, 531 (2011).
14. D.B. Chithrani, et al., *Gold nanoparticles as a radiation sensitizer in cancer therapy*, *Radiat. Res.*, **173(6)**, 719 (2010).
15. M.K.K. Leung, et al., *Irradiation of gold nanoparticles by X-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electrons production*, *Med. Phys.*, **38(2)**, 624 (2011).

شکل ۶. الف) و ب) نشان می‌دهد که مقدار DEF با افزایش اندازه نانوذره، افزایش می‌یابد. این با افزایش جرم Gd با افزایش اندازه NP و در نتیجه تعداد LEE ثانویه آزاد شده توضیح داده می‌شود [۳]. در بررسی که در این مقاله بین مقدار DEF و اندازه نانوذرات صورت گرفت، نانوذرات گادولینیوم با اندازه ۱۰۰ nm بالاترین DEF را داشتند. در مقاله‌ای که توسط S. Keshavarz و همکاران روی نانوذرات طلا صورت گرفته است، نانوذرات با توزیع یکنواخت و با اندازه ۱۰۰ nm بیشترین مقدار DEF را به‌همراه داشته‌اند [۱۲].

۵. نتیجه‌گیری

تزریق عناصری مانند طلا و گادولینیوم به‌واسطه عدد اتمی بالای آن‌ها به تومور و تابش پرتوهای X کم‌انرژی، می‌تواند ایجاد برهم‌کنش‌های فوتوالکتریک قابل‌توجه و افزایش دز جذب شده در تومور کنند. با افزایش انرژی پرتوی X، احتمال برهم‌کنش فوتوالکتریک کاهش پیدا کرده و از این‌رو تأثیر افزایش دز در ناحیه مگا الکترون ولت کاهش می‌یابد.

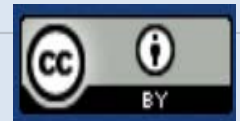
در این مطالعه ما با شبیه‌سازی مونت‌کارلو، به بررسی تأثیر پارامترهایی که حضور اتم‌ها و نانوذرات Gd و تابش با پرتوهای X بر فاکتور افزایش دز دارند، در مقیاس سلولی، پرداختیم. نتایج نشان می‌دهد که در همه توزیع‌های Gd، افزایش ناگهانی DEF در بالای لبه K گادولینیوم رخ می‌دهد. از طرفی با توزیع Gd در سیتوپلاسم و غشاء، نتایج نشان می‌دهد که پایین‌ترین مقدار DEF به هسته مربوط است. توزیع یکنواخت اتم‌های Gd در سیتوپلاسم و توزیع نانوذرات در غشاء، بالاترین مقدار DEF را در انرژی ۵۲ keV در سلول دارند. همچنین در انرژی ۲ MeV مقدار DEF در همه توزیع‌های Gd به یک نزدیک می‌شود. در ادامه با شبیه‌سازی یک نانوذره Gd و تابش پرتوهای X به آن، مشخص شد که دز در مجاورت نانوذره به شدت افزایش یافته و با فاصله‌گیری از نانوذره، به سرعت کاهش می‌یابد. بالاترین DEF در انرژی ۵۲ keV رخ داد. همچنین با بررسی نانوذرات با شعاع‌های ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ nm مشخص شد که بالاترین DEF مربوط به نانوذرات با شعاع ۵۰ nm است.



16. B.D. Chithrani, et al., *Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mamalian cells*, *Nano. Lett.*, **6(4)**, 662 (2006).
17. A. Mesbahi, F. Jamali, N. Garehaghaji, *Effect of Photon Beam Energy, Gold Nanoparticle Size and Concentration on the Dose Enhancement in Radiation Therapy*, *Bioimpacts.*, **3**, 29 (2013).
18. W.N. Rahman, et al., *Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy*, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **5(2)**, 136 (2009).
19. B.L. Jones, S. Krishnan, S.H. Cho, *Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations*, *Med. Phys.*, **37(7)**, 3809 (2010).
20. J.C.L. Chow, *Recent progress in Monte Carlo simulation on gold nanoparticle radiosensitization*, *AIMS Biophysics.*, 2018, **5(4)**, 231 (2018).
21. F. Rahmani, M.T. Batiyar, *Geant4 Monte Carlo Tool Training*, *Khajeh Nasir al-Din Tusi University of Technology Press*, (2015) (In Persian).
22. W. Sung, et al., *Dependence of gold nanoparticle radiosensitization on cell geometry*, *Nanoscale*, **9**, 5843 (2017).
23. R. Delorme, *PhD thesis*, *Paris SUD XI University*, (2013).
24. L. Bobyk, *PhD thesis*, *Joseph Fourier University, France*, (2010).

COPYRIGHTS

©2021 The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the original authors and source are cited. No permission is required from the authors or the publishers.



استناد به این مقاله

محبوبه هادیان جزی، مهدی صادقی، محمدرضا قاسمی (۱۴۰۱)، بررسی فاکتور افزایش دز حاصل از ماده حاجب نانو-گادولینیوم با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو، ۱۰۱،

۱۸۰-۱۷۲

DOI: [10.24200/nst.2022.1459](https://doi.org/10.24200/nst.2022.1459)Url: https://jonsat.nstri.ir/article_1459.html