

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИНЕЙНОЙ ПЕРЕДАЧИ ЭНЕРГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ПУЧКА ПРОТОНОВ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ В ОБЛУЧАЕМУЮ МИШЕНЬ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

© 2020 г. А.В. Белоусов*, В.Н. Морозов*, **, Г.А. Крусанов*, ***, А.Н. Моисеев****, А.С. Давыдов*, А.А. Штиль*, *****, В.А. Климанов*, *****, М.А. Колыванова*, **, А.С. Самойлов*

*Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123182, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

**Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

***Научно-исследовательский институт им. Д.В. Скобелыцина Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/2

****Научно-исследовательской институт технической физики и автоматики, 115230, Москва, Варшавское шоссе, 46

*****Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Каширское шоссе, 24

*****Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409, Москва, Каширское шоссе, 31

E-mail: morozov.v.n@mail.ru

Поступила в редакцию 31.10.2019 г.

После доработки 03.04.2020 г.

Принята к публикации 07.04.2020 г.

Наночастицы золота являются перспективными радиосенсибилизаторами для протонной лучевой терапии, физические механизмы действия которых до сих пор не до конца изучены. В настоящей работе для протонного пучка с энергией 150 МэВ методом Монте-Карло в программном коде Geant4 оценены изменения вкладов в поглощенную в дозу первичных и вторичных частиц, среднедозового значения линейной передачи энергии и относительной биологической эффективности, вызванные добавлением 50 мг/мл наночастиц золота в облучаемый водный фантом. Присутствие наночастиц золота не привело к существенному изменению поглощенной дозы и положения пика Брегга, однако привело к перераспределению вкладов вторичных частиц: в области ~10 мм за пиком наблюдалось увеличение вкладов протонов (~16%), ядер отдачи (~58%), α -частиц (~400%), дейтронов (~900%), тритонов (~3000%) и фотонов (~7000%); вклад вторичных электронов уменьшился на ~35%. Такое перераспределение привело к примерно пятикратному увеличению среднедозового значения линейной передачи энергии на дистальном краю кривой Брегга, что в свою очередь может приводить к росту относительной биологической эффективности в этой области от ~1.4 до ~2.2 раза. Таким образом, во избежание нежелательных повреждений перифокальных тканей критически важным является учет наличия наночастиц золота при планировании протонной лучевой терапии.

Ключевые слова: наночастицы золота, радиосенсибилизация, протонная лучевая терапия, относительная биологическая эффективность, Geant4.

DOI: 10.31857/S000630292004002X

Ионизирующие излучения повсеместно используются для лечения широкого спектра заболеваний. Помимо наиболее распространенных фотонов могут быть использованы электроны и различные тяжелые частицы: нейтроны, ионы, а также протоны [1–3]. Тяжелые частицы привлекательны благодаря высокой биологической эффективности [4], кроме того, ионам и протонам

свойственно специфическое взаимодействие с веществом: количество передаваемой ему энергии резко возрастает в конце пробега частиц, в области пика Брегга [5]. Это означает, что линейная передача энергии (ЛПЭ), линейная плотность ионизации, выход вторичных частиц и свободных радикалов в области пика Брегга резко возрастают. Изменяя начальную энергию адронного пучка, можно регулировать глубинное положение пика Брегга с точностью до миллиметра, что позволяет лучше контролировать размер и

Сокращения: ЛПЭ – линейная передача энергии, НЧЗ – наночастицы золота, ОБЭ – относительная биологическая эффективность.

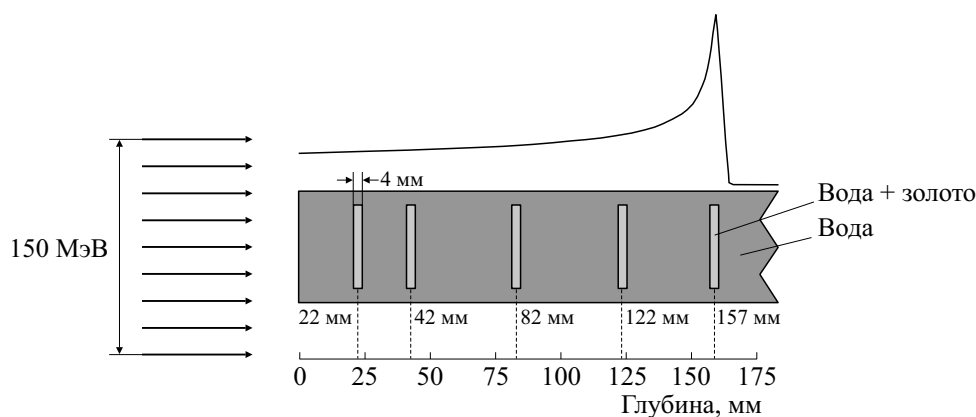


Рис. 1. Схематическое изображение используемой модели.

форму облучаемой области, а также значительно уменьшить нежелательное лучевое воздействие на окружающие нормальные ткани.

Несмотря на доказанную для ряда случаев эффективность протонной лучевой терапии [6, 7] и интенсивное развитие этого метода (по данным на февраль 2020 года по всему миру действует уже 89 установок протонной лучевой терапии, 4 из которых открылись в 2017 году, 11 – в 2018 году, 13 – в 2019 году [8]), ее возможности значительно менее изучены по сравнению с классической фотонной терапией. Актуальными вопросами протонной лучевой терапии остаются сочетание с химио- и иммунотерапией, а также использование противоопухолевых радиосенсибилизаторов, среди которых в отдельный класс выделяются наночастицы с высоким атомным номером, такие как наночастицы золота (НЧЗ) [9–11]. Хотя наночастицы продемонстрировали высокую эффективность в комбинации с протонным облучением как *in vitro*, так и *in vivo* [12–17], физические механизмы радиосенсибилизации представляются не до конца понятными. Компьютерные расчеты показали, что в присутствии наночастиц наблюдается локальное увеличение поглощенной дозы [18, 19], однако экспериментально значительного макроскопического увеличения поглощенной дозы в присутствии элементов с высоким атомным номером выявлено не было [20, 21]. При протонном облучении наночастицы способны увеличивать радиационно-химический выход свободных радикалов [22], а также генерировать вторичное излучение [21–24]. При этом помимо прямой ионизации вторичные электроны могут образовываться при возбуждении плазмонных колебаний на поверхности НЧЗ [25].

Рассмотрение роли вторичных частиц, образующихся под действием протонного пучка в присутствии НЧЗ, представляется крайне важным для изучения физико-химических механизмов радиосенсибилизации. Из-за разных значений

ЛПЭ эти частицы могут иметь различную биологическую эффективность, кроме того, со вторичными частицами связаны риски повреждения окружающих опухоль нормальных тканей [26, 27].

В настоящей работе методом Монте-Карло оценивали вклады в поглощенную дозу в водном фантоме различных первичных и вторичных частиц, образующихся при прохождении монохроматического протонного пучка, в том числе в присутствии НЧЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вычисления методом Монте-Карло были выполнены в программном коде Geant4 [28] на суперкомпьютерном кластере «Ломоносов-1» (МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва). В качестве облучаемой мишени использовали водный фантом размером 20 × 20 × 30 см. Присутствие НЧЗ моделировали изменением элементного состава образца, полагая однородное распределение частиц в объеме. Золото добавляли в пять областей в фантоме на различной глубине проникновения протонного пучка: 20–24 мм, 40–44 мм, 80–84 мм, 120–124 мм и 155–159 мм (рис. 1). Концентрация НЧЗ составляла 50 мг/мл [29, 30]. Вычисления проводили для двух моделей: фантома, однородно заполненного водой (без НЧЗ), и фантома с пятью заполненными НЧЗ областями по ходу протонного пучка. Для накопления данных фантом делили на 500 слоев толщиной 0.08 см, в каждом из которых определяли энергию всех первичных и вторичных частиц. При моделировании устанавливали минимальный пробег вторичных частиц в 10 мкм, при меньшем пробеге их энергия выделялась локально в точке рождения. Среднедозовое значение ЛПЭ (L_D) рассчитывали по следующей формуле [31]:

$$L_D = \frac{\sum_i E_i^2 / l_i}{\sum_i E_i}, \quad (1)$$

где E_i — энергия выделяющаяся на i -м шаге моделирования; l_i — длина i -го шага.

Значение относительной биологической эффективности (ОБЭ) определяли по формуле

$$ОБЭ_{\max} = 1.00 + \varepsilon L_D, \quad (2)$$

где значения коэффициента ε варьируют от 0.006 до 0.16 кЭВ/мкм [32].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нормированное глубинное распределение поглощенной дозы, формируемое в фантоме моноэнергетическим пучком протонов с начальной энергией 150 МэВ, представлено на рис. 2а. Доза на входе в фантом составляет ~20% от максимального значения, пик Брега располагается на глубине ~156 мм. Ширина области l_{80-80} между проксимальным и дистальным краями пика составляет ~4 мм, а ширина дистального спада дозы l_{80-20} равна ~2 мм.

Поскольку взаимодействие протонов с веществом сопровождается образованием большого количества вторичных частиц [5, 33], поглощенная в фантоме доза формируется как первичными протонами, так и вторичными частицами. Вклады первичных и вторичных частиц в поглощенную дозу на различных глубинах проникновения протонного пучка представлены на рис 2б. На графике показаны только те типы вторичных частиц, чей вклад в поглощенную дозу составляет более 10^{-6} , а именно α -частицы, He-3, дейтроны, тритоны, электроны, γ -кванты и ядра отдачи. Наибольший вклад (~70–90% в области пика Брега) вносят первичные и вторичные протоны. Вклад вторичных электронов на различных участках кривой Брега составляет ~10–30%, ядер отдачи и α -частиц ~1%, прочих частиц — менее 1%.

Присутствие в водном фантоме НЧЗ не привело к значительному изменению поглощенной дозы, а также не повлияло на положение пика Брега и величины l_{80-80} и l_{80-20} . В то же время наблюдалось заметное перераспределение вкладов вторичных частиц в поглощенную дозу, причем наиболее значительные изменения отмечены на дистальном краю кривой Брега, в области ~10 мм за пиком. Отношения вкладов вторичных частиц в поглощенную дозу при наличии и в отсутствие НЧЗ в облучаемом фантоме приведены на рис. 3. Для всех частиц, за исключением вторичных электронов и He-3, в присутствии НЧЗ наблюдалось увеличение вкладов в поглощенную

дозу на дистальном краю пика Брега. Для протонов максимальное увеличение составило ~16% (рис. 3а), для ядер отдачи ~58% (рис. 3в), для α -частиц ~400% (рис. 3г), для дейтронов ~900% (рис. 3ж), для тритонов ~3000% (рис. 3е). Наиболее значительно увеличивается вклад в поглощенную дозу вторичных фотонов (рис. 3з): в областях локализации НЧЗ наблюдалось увеличение более чем в 10 раз, а в области за пиком Брега более чем в 70 раз. Такое увеличение вклада вторичных фотонов может быть связано с различиями в сечении образования характеристического излучения для золота и воды. Однако несмотря на столь значительное увеличение, вклад фотонов в поглощенную дозу на всем участке кривой Брега составляет не более 0.1%, что в очередной раз [34, 35] демонстрирует ошибочность выдвинутого в работе [12] предположения об основной роли вторичных фотонов в эффекте радиосенсибилизации наночастиц в комбинации с протонным облучением.

Вторичные электроны играют важную роль при радиационно-индуцированных повреждениях биомолекул [36], а увеличение выхода этого вида частиц в присутствии НЧЗ считается ключевым механизмом радиосенсибилизации [9]. Однако в настоящей работе увеличения вклада вторичных электронов в поглощенную дозу обнаружено не было. Результаты расчетов свидетельствуют об уменьшении вклада этого типа частиц в области пика и на дистальном краю кривой Брега до 35% (рис. 3б). Отсутствие изменений в области до пика Брега и последующее уменьшение наблюдалось также для вклада в поглощенную дозу He-3 (рис. 3д).

Перераспределение вкладов вторичных частиц, наблюдаемое в присутствии НЧЗ, привело к изменению среднедозового значения ЛПЭ L_D . Глубинное распределение L_D в водном фантоме в отсутствие НЧЗ приведено на рис. 4а. Начиная от входа в фантом, значение L_D монотонно снижается с ~8.5 до ~6 кЭВ/мкм. Затем в области пика Брега наблюдается резкий подъем до ~13 кЭВ/мкм, спадающий на дистальном краю кривой. В присутствии НЧЗ на начальном участке кривой Брега, проксимальном крае, а также в области пика существенные изменения L_D не наблюдались. Однако на дистальном краю кривой Брега в присутствии НЧЗ наблюдается резкое, более чем пятикратное, увеличение L_D (рис. 4б).

На рис. 5 показаны отношения глубинных зависимостей ОБЭ в присутствии и в отсутствие НЧЗ, рассчитанных по формуле (2) для значений коэффициента наклона ε , равных 0.01, 0.02 и 0.04 мкм·кЭВ⁻¹ согласно методике [32]. Наглядно видно отсутствие изменения ОБЭ в области от входа протонного пучка в фантом вплоть до дистального

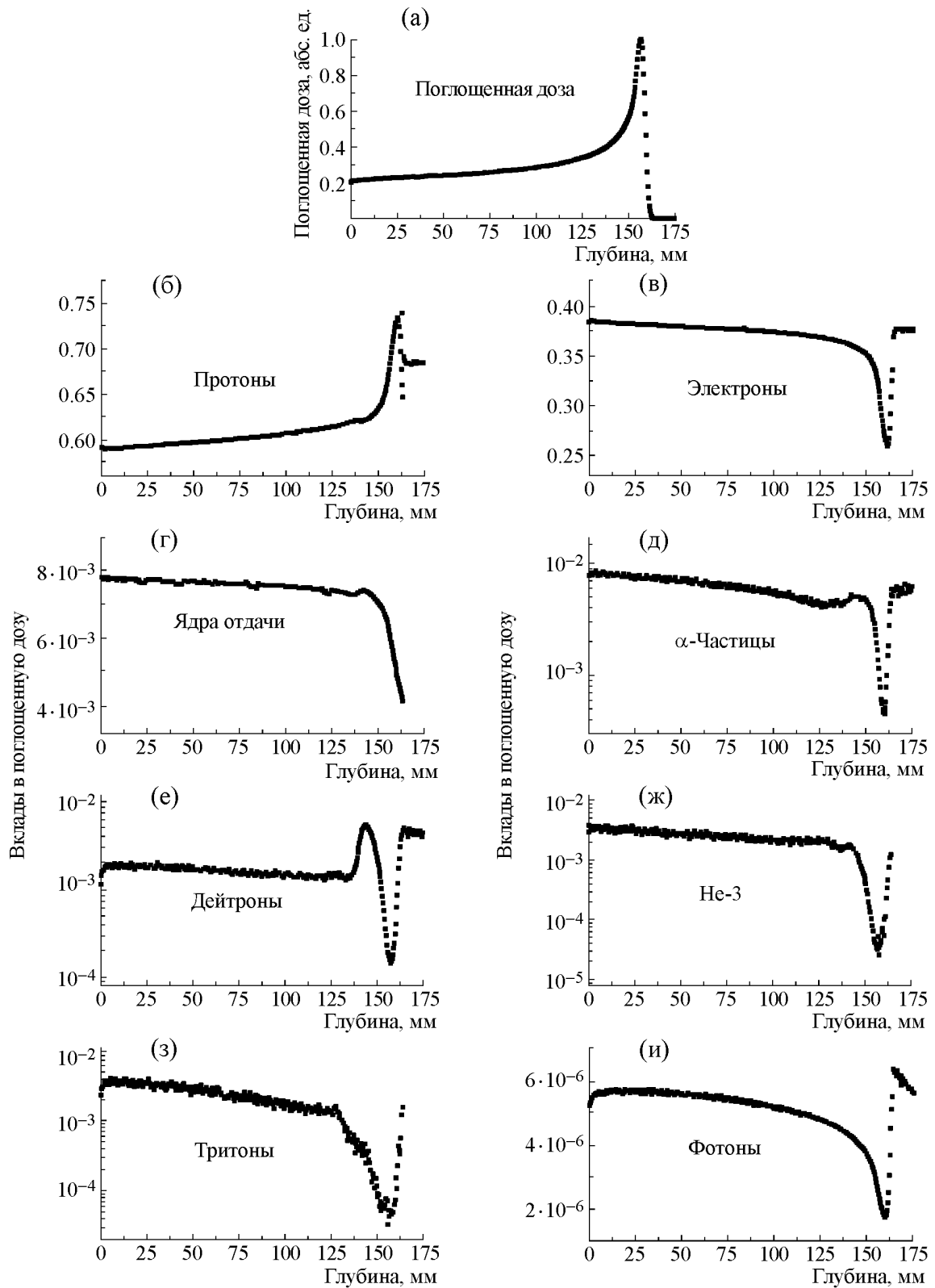


Рис. 2. Глубинное распределение поглощенной дозы при прохождении пучка протонов с начальной энергией 150 МэВ через водный фантом (а); вклады в поглощенную дозу первичных и вторичных частиц: (б) – протоны, (в) – электроны, (г) – ядра отдачи, (д) – α -частицы, (е) – дейтроны, (ж) – He-3, (з) – тритоны, (и) – фотоны. Показаны типы частиц, чей вклад составляет более 10^{-6} .

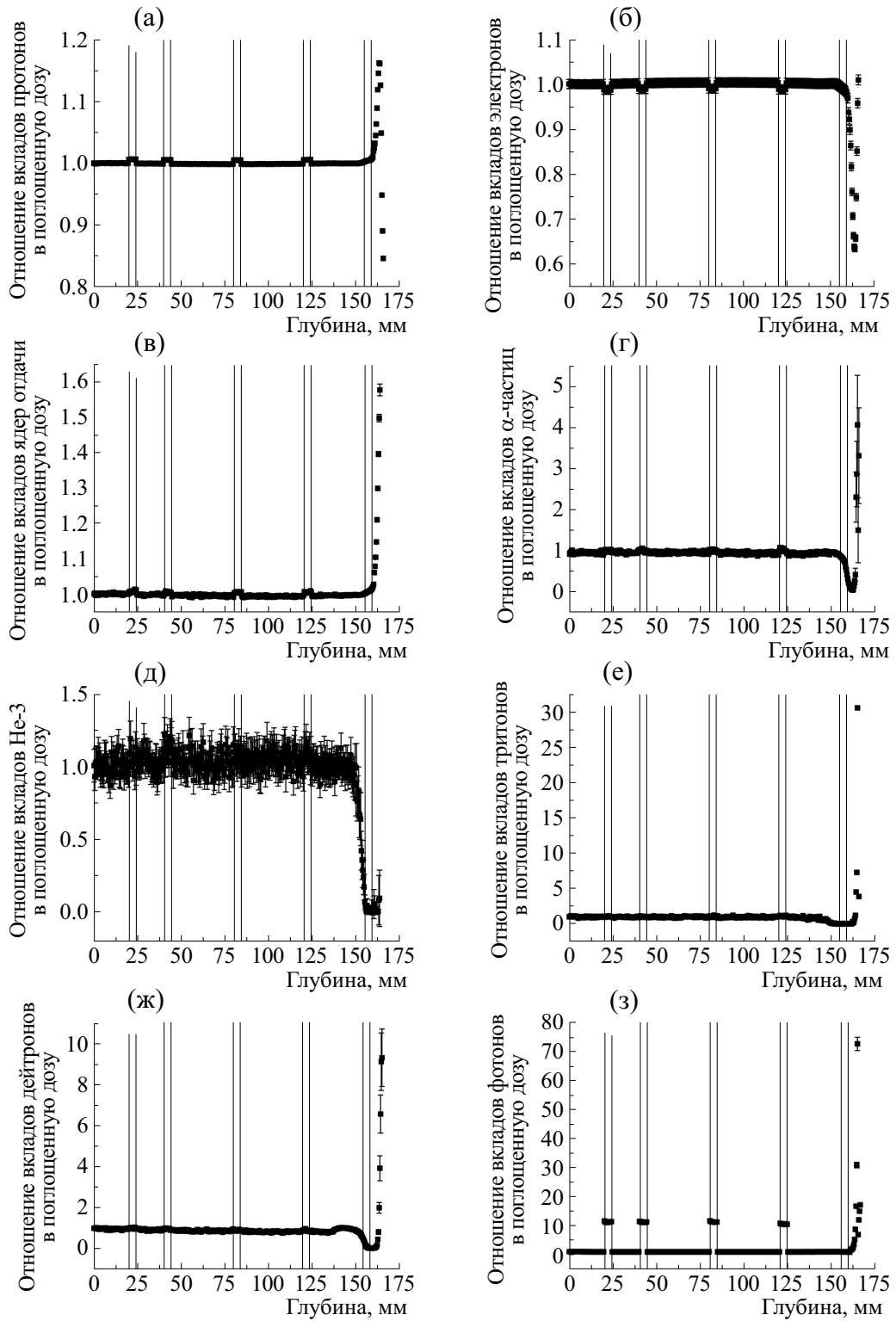


Рис. 3. Отношение вкладов в поглощенную дозу первичных и вторичных частиц при наличии и в отсутствии 50 мг/мл НЧЗ в фантоме: (а) – протоны, (б) – электроны, (в) – ядра отдачи, (г) – α -частицы, (д) – He-3, (е) – тритоны, (ж) – дейтроны, (з) – фотоны.

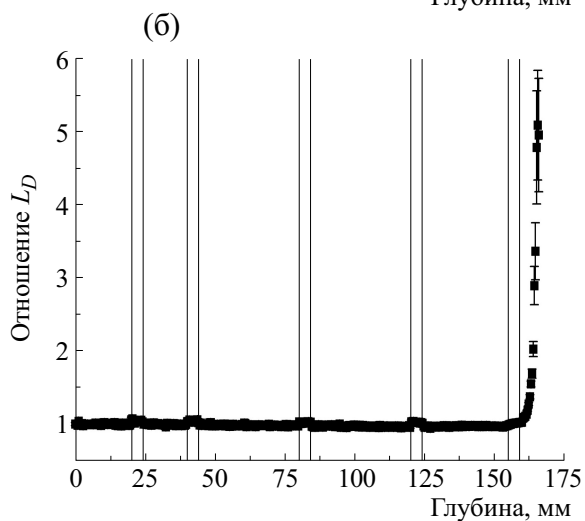
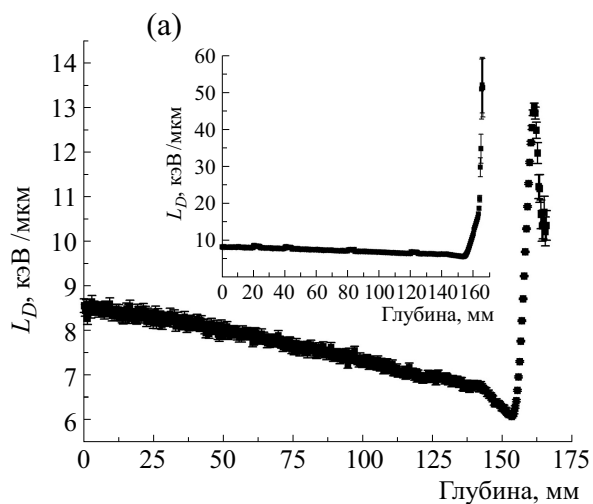


Рис. 4. (а) – Глубинная зависимость среднедозового значения ЛПЭ в отсутствие НЧЗ (на вставке – в присутствии 50 мг/мл НЧЗ); (б) – отношения среднедозовых значений ЛПЭ в присутствии и в отсутствие 50 мг/мл НЧЗ в фантоме.

края кривой Брегга. Увеличение среднедозового значения ЛПЭ в присутствии НЧЗ может приводить к росту ОБЭ на дистальном крае кривой Брегга, т.е. на границе опухоли и здоровой ткани, от ~1.4 до ~2.2 раза в зависимости от величины коэффициента ϵ .

Следует отметить, что вклад в дозу в области пика Брэгга максимален именно на дистальном конце мишени облучения из-за суперпозиции пучков с разной энергией, применяемой для создания равномерного по объему мишени дозового распределения [37, 38]. Вторым важным моментом является высокая чувствительность пробега протонов и, следовательно, позиции пика Брэгга от анатомических изменений и точности определения физического состава тканей пациента вдоль пробега протонов [39]. Таким образом, поскольку основой протонной лучевой терапии

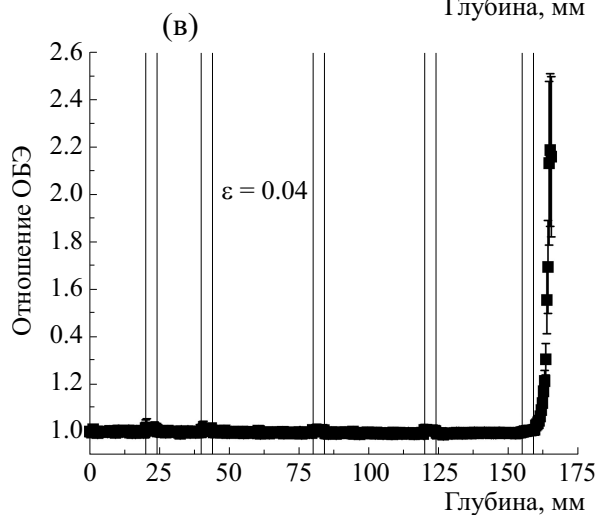
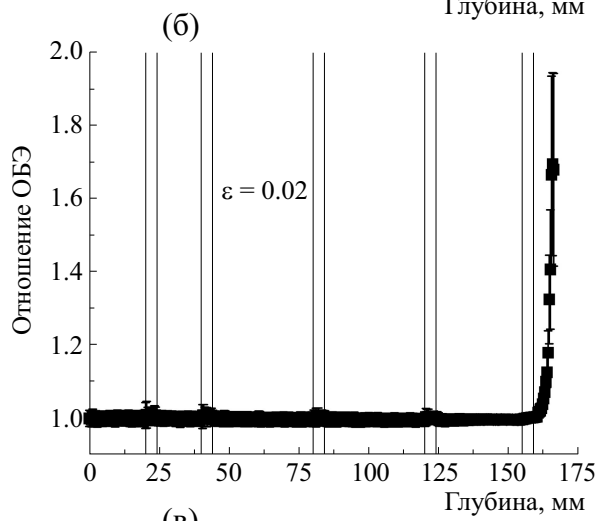
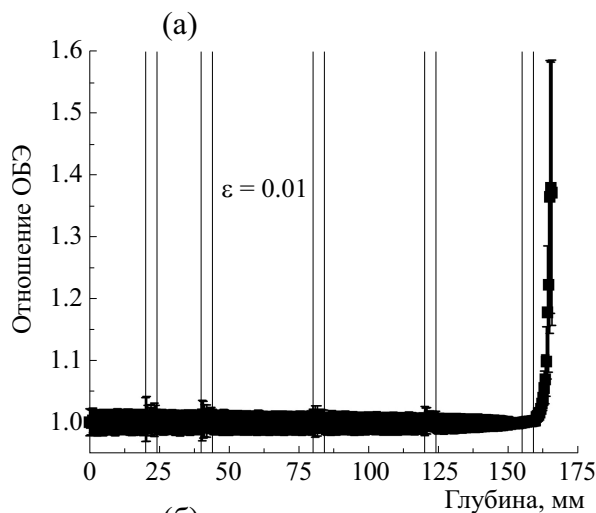


Рис. 5. Отношение глубинных распределений ОБЭ в присутствии и в отсутствие 50 мг/мл НЧЗ в фантоме при различных значениях коэффициента ϵ : (а) – $\epsilon = 0.01$, (б) – $\epsilon = 0.02$, (в) – $\epsilon = 0.04$.

является высокая точность воздействия на опухоль, применение НЧЗ в качестве радиосенсибилизаторов требует повышенной осторожности.

Увеличение среднедозового значения ЛПЭ и, следовательно, ОБЭ на дистальном краю кривой Брегга, т.е. в области границы опухоли и нормальной ткани, может приводить к незапланированным повреждениям последней, что может сказаться на качестве и безопасности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Присутствие НЧЗ в облучаемом фантоме в концентрации 50 мг/мл не привело к значительным изменениям характеристик дозных полей, в том числе к увеличению поглощенной дозы. В присутствии НЧЗ показано существенное перераспределение вкладов первичных и вторичных частиц в поглощенную дозу в водном фантоме. Основные изменения наблюдались на дистальном краю кривой Брегга, т.е. на границе между опухолью и нормальной тканью. Перераспределение вкладов в поглощенную дозу привело к более чем пятикратному увеличению среднедозового значения ЛПЭ на дистальном краю кривой Брегга, что в свою очередь привело к росту ОБЭ от ~1.4 до ~2.2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учета НЧЗ при планировании протонного облучения во избежание нежелательных повреждений граничащих с опухолью нормальных тканей.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М. В. Ломоносова.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы развития ядерной медицины АО «Наука и инновации» ГК «Росатом» (проект АААА-А19-119122590084-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Schulz-Ertner and H. Tsujii, *J. Clin. Oncol.* **25**, 953 (2007).

2. T. Mitin and A. L. Zietman, *J. Clin. Oncol.* **32**, 2855 (2014).
3. D. I. Yurkov, S. V. Syromukov, V. V. Tatarskiy, et al., *Acta Naturae* **11**, 99 (2019).
4. B. S. Sørensen, J. Overgaard, and N. Bassler, *Acta Oncol.* **50**, 757 (2011).
5. W. D. Newhauser and R. Zhang, *Phys. Med. Biol.* **60**, R155 (2015).
6. R. Mohan and D. Grosshans, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **109**, 26 (2017).
7. X. Tian, K. Liu, Y. Hou, et al., *Mol. Clin. Oncol.* **8**, 15 (2018).
8. *Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in clinical operation.* URL: <https://www.pt-cog.ch/index.php/facilities-in-operation> (дата обращения 24.02.2020).
9. S. Lacombe, E. Porcel, and E. Scifoni, *Cancer Nanotechnol.* **8**, 9 (2017).
10. Y. Liu, P. Zhang, F. Li, et al., *Theranostics* **8**, 1824 (2018).
11. D. Peukert, I. Kempson, M. Douglass, and E. Bezak, *Phys. Med.* **47**, 121 (2018).
12. J. K. Kim, S. J. Seo, K. H. Kim, et al., *Nanotechnology* **21**, 425102 (2010).
13. J. C. Polf, L. F. Bronk, W. H. Driessen, et al., *Appl. Phys. Lett.* **98**, 193702 (2011).
14. J. K. Kim, S. J. Seo, H. T. Kim, et al., *Phys. Med. Biol.* **57**, 8309 (2012).
15. J. C. Jeynes, M. J. Merchant, A. Spindler, et al., *Phys. Med. Biol.* **59**, 6431 (2014).
16. S. Li, S. Penninckx, L. Karmani, et al., *Nanotechnology* **27**, 455101 (2016).
17. S. Li, S. Bouchy, S. Penninckx, et al., *Nanomedicine* **14**, 317 (2019).
18. C. Wälzlein, E. Scifoni, M. Krämer, and M. Durante, *Phys. Med. Biol.* **59**, 1441 (2014).
19. S. McKinnon, S. Guatelli, S. Incerti, et al., *Phys. Med.* **32**, 1584 (2016).
20. R. Ahmad, G. Royle, A. Lourenço, et al., *Phys. Med. Biol.* **61**, 4537 (2016).
21. J. Cho, C. Gonzalez-Lepera, N. Manohar, et al., *Phys. Med. Biol.* **61**, 2562 (2016).
22. H. N. Tran, M. Karamitros, V. N. Ivanchenko, et al., *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B* **373**, 126 (2016).
23. J. Gao and Y. Zheng, *Int. J. Cancer Ther. Oncol.* **2**, 02025 (2014).
24. A. C. Heuskin, B. Gallez, O. Feron, et al., *Med. Phys.* **44**, 4299 (2017).
25. A. V. Verkhovtsev, A. V. Korol, and A. V. Solov'yov, *J. Phys. Chem. C* **119**, 11000 (2014).
26. H. Jiang, B. Wang, X. G. Xu, et al., *Phys. Med. Biol.* **50**, 4337 (2005).
27. P. J. Taddei, D. Mirkovic, J. D. Fontenot, et al., *Phys. Med. Biol.* **54**, 2259 (2009).
28. J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, et al., *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A* **835**, 186 (2016).
29. W. Ngwa, G. M. Makrigiorgos, and R. I. Berbeco, *Phys. Med. Biol.* **55**, 6533 (2010).
30. M. Hossain and M. Su, *J. Phys. Chem. C* **116**, 23047 (2012).

31. F. Guan, C. Peeler, L. Bronk, et al., *Med. Phys.* **42**, 6234 (2015).
32. A. V. Belousov, R. B. Bahtiosin, M. A. Kolyvanova, et al., *Med. Radiol. Radiat. Safety* **64**, 5 (2019).
33. G. Kraft, *Prog. Part. Nucl. Phys.* **45**, S473 (2000).
34. G. Dollinger, *Nanotechnology* **22**, 248001 (2011).
35. C. Le Sech, K. Kobayashi, N. Usami, et al., *Nanotechnology* **23**, 078001 (2012).
36. E. Alizadeh, T. M. Orlando, and L. Sanche, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **66**, 379 (2014).
37. S. Brousmiche, K. Souris, J. O. de Xivry, et al., *Phys. Med. Biol.* **62**, 8226 (2017).
38. M. Goitein and G. T. Chen, *Med. Phys.* **10**, 831 (1983).
39. F. Tommasino, M. Rovituso, E. Bortoli, et al., *Physica Medica* **58**, 99 (2019).

Change in Linear Energy Transfer of Clinical Proton Beam in the Presence of Gold Nanoparticles

A.V. Belousov*, **V.N. Morozov***, ******, **G.A. Krusanov***, *******, **A.N. Moiseev******, **A.S. Davydov***,
A.A. Shtil*, *********, **V.A. Klimanov***, *********, **M.A. Kolyvanova***, ******, and **A.S. Samoylov***

**Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency of Russian Federation,
ul. Marshala Novikova 23, Moscow, 123182 Russia*

***Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia*

****Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia*

*****Research and Development Institute for Technical Physics and Automation,
Varshavskoye Shosse 46, Moscow, 115230 Russia*

******Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Kashirskoye Shosse 24, Moscow, 115478 Russia*

******National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute),
Kashirskoye Shosse 31, Moscow, 115409 Russia*

Gold nanoparticles are promising radiosensitizers for proton beam therapy. However, the physical mechanisms of action of gold nanoparticles remain unclear. In the present study, GEANT4 Monte Carlo toolkit was used to make estimations of the changes in the contribution to the absorbed dose of primary and secondary particles, in dose-averaged linear energy transfer values, and the relative biological effectiveness of 150 MeV proton beam, caused by addition of 50 mg/ml of gold nanoparticles in the irradiated water. In the presence of gold nanoparticles no significant changes were found in the absorbed dose and the Bragg peak position while redistribution of the contribution of secondary particles to the absorbed dose was occurred. An increase in the contributions of protons (~16%), recoil nuclei (~58%), α -particles (~400%), deuterons (~900%), tritons (~3000%) and photons (~7000%) was observed ~10 mm beyond the Bragg peak region. Contributions from the secondary electrons decreased by ~35%. This redistribution led to the ~5-fold increase in the dose-averaged linear energy transfer value along distal end of a Bragg curve, that, in turn, may cause an increase in relative biological effectiveness within this region by ~1.4 to ~2.2. Thus, it is critical to take in account the presence of gold nanoparticles in planning proton radiotherapy in order to avoid unwanted damage to the normal tissues around the tumor.

Keywords: gold nanoparticles, radiosensitization, proton radiotherapy, relative biological effectiveness, Geant4