
Dunja Prokić i Marija Krstić

In silico poređenje efekata različitih nanočestica u Ožeovoj radioterapiji

U modernoj medicini pojavljuju se nove metode lečenja raka koje teže da budu što manje invazivne. U ovom radu proučava se metoda koja uključuje Ožeove elektrone i usmerava ih ka kancerogenom tkivu, u cilju da se što manje zdravog tkiva ošteti. Simulacija je rađena u CERN-ovom softveru GEANT4, u kome je napravljen model tkiva. Cilj našeg rada je posmatranje deponovane energije unutar tumora, ali i unutar okoline, kako bismo simulirali što efikasniji sistem, koji će uništiti tumor, ali ne i okolno tkivo. U ovu svrhu se koristi Ožeov efekat, koji omogućava preciznije fokusiranje zračenja na kancerogeno tkivo, a elektroni koji ga uništavaju pružaju mogućnost smanjenja početne energije kojom je celo tkivo ozračeno. Glavni cilj je naći optimalni odnos između ove dve energije, kao i najbolji element na kom se izaziva Ožeova kaskada, tako da terapija još uvek bude efektivna, ali da se minimizuje doza koju primi ostatak tkiva.

Uvod

U medicini je danas jako popularno lečenje tumora radioterapijom. Međutim, glavna mana ovakvog pristupa je neefikasno korišćenje zračenja koje rezultira u nepotrebnom izlaganju celog organizma velikoj dozi ozračenja. Naime, ćelije tumora apsorbuju samo X-zrake niske energije dok ostatak samo prolazi bez ikakvih interakcija. Kombinujući X-zrake i elemente sa visokim Z brojem, dobija se mnogo isplativiji sistem koji uspeva da proдре mnogo dublje u telo i omogućava *in vivo* terapiju tumora. Ovo se postiže Ožeovom terapijom koja se oslanja na ve-

liki broj elektrona male energije koji će oštetiti tumor, za razliku od standardne radijacije.

Ispitivanje osobina nanočestica u tkivu u softveru GEANT4 počinje 2011. godine (McMahon *et al.* 2011), kada se po prvi put ispituje ponašanje nanočestice zlata unutar ćelije, predstavljene pomoću kocke vode i dolazi do izražaja značaj Ožeovih elektrona u radioterapiji. Nakon toga (McMahon *et al.* 2016) vrši se detaljna studija ispitivanja elementa sa atomskim brojem od 14 do 80, kako bi se videla efikasnost različitih elemenata u ovoj terapiji. Konačno u softveru se simulira realističan model tkiva, sa nanočesticama zlata u delu kancerogenog tkiva (Montenegro *et al.* 2009). Model smo dalje ispitivali uvodeći u simulaciju nanočestice različitih elemenata, menjajući poziciju i debljinu kancerogenog dela tkiva, kao i menjajem koncentracije nanočestica u tkivu, kako bismo utvrdili pri kojim uslovima simulacija pokazuje najbolje rezultate.

Ožeov efekat

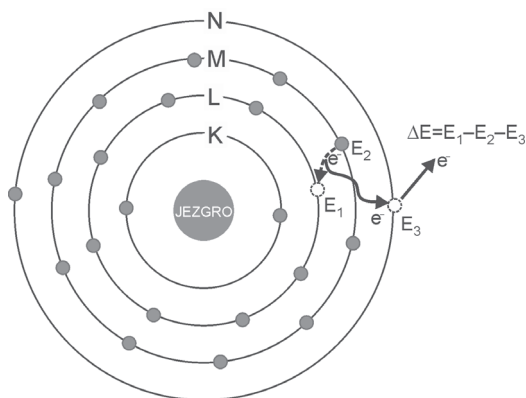
Kada je atom pobuđen, šupljinu koju je ostavio nevalentni elektron, popunjava elektron sa višeg energetskeg nivoa, što dovodi do oslobađanja energije (slika 1). Ta energija se može emitovati u vidu fotona, ali može i izbiti elektron, koji napušta svoj energetski nivo. Taj elektron se naziva Ožeov elektron.

Ukoliko se ovaj fenomen izazove na elementima visokog atomskog broja, dolazi do Ožeove kaskade, tj. do većeg broja emitovanih Ožeovih elektrona. Ova pojava je pogodna u tretmanima, jer je energija elektrona znatno manja nego u kla-

Dunja Prokić (2000), Kragujevac, Save Kovačevića 1, učenica 3. razreda Prve kragujevačke gimnazije

Marija Krstić (2001), Beograd, Braće Srnić 7, učenica 3. razreda Prve beogradske gimnazije

MENTOR: Stefan Anđelković, University of Pittsburgh, School of Medicine



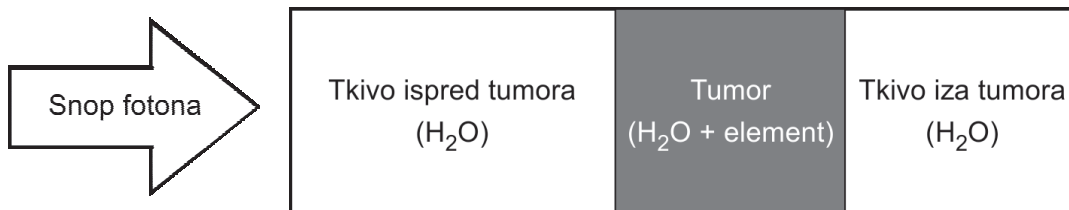
Slika 1. Ožeov efekat

Figure 1. Auger effect

sičnom tretmanu zračenja. Upravo zbog manje energije, elektroni su kratkog dometa, manjeg od veličine jedne ćelije, reda veličine nanometra, što je jako pogodno u cilju uništavanja samo kancerogenog dela tkiva, ali je tehnički jako zahtevan, s obzirom na to da se pobuđeni atom mora nalaziti unutar ćelije koju treba napasti.

Da li će doći do emisije Ožeovih elektrona zavisi od kinetičke energije koja im se saopštava. Ona se definiše kao razlika energije između nivoa šupljine i elektrona koji je popunjava (E_f) i minimalne energije koja je potrebna da se saopšti elektronu kako bi napustio svoj nivo (E_v):

$$E_k = E_f - E_v.$$



Slika 2. Model tkiva

Figure 2. Tissue model

Ukoliko je kinetička energija E_k veća od 0, stvara se Ožeov elektron, a ako nije, ne dolazi do njegovog stvaranja.

Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi koji element postiže najbolje rezultate u Ožeovoj radioterapiji, odnosno pri kojim uslovima se najveći deo energije deponuje u delu tkiva okarakterisanom kao tumor, a najmanji deo u okolnom tkivu.

Metod

Simulacija se radi u softveru GEANT4, koji je pisan u programskom jeziku C++. Ovaj softver se koristi za simuliranje interakcija čestica sa sredinom kroz koju propagiraju i ima primenu u oblastima nuklearne i medicinske fizike.

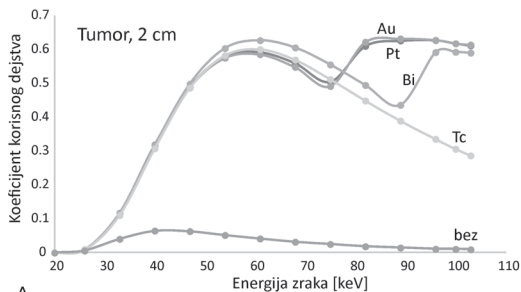
Model

Tkivo je podeljeno na tri dela: prvi i treći su kompletno od vode, dok se drugi deo smatra tumorom i predstavlja smešu vode i elementa koji pobuđujemo u određenoj koncentraciji (slika 2). Cilj je ispitati performanse zlata, platine, bizmuta i tehnećijuma u različitim koncentracijama u tumoru, pri različitim debljinama tumora i tkiva ispred njega. Energija zraka je u intervalu od 20 keV do 100 keV, a simulacija nam daje informacije o energiji deponovanoj u tkivu ispred i iza tumora, kao i u tumoru. Čestice kojima bombardujemo tkivo su fotoni na različitim energijama. Na osnovu debljine tumora i tkiva ispred tumora razlikujemo tri slučaja: veličine tumora su 2, 5 i 10 cm i u sva tri slučaja se nalaze na dubini od 10 cm, sa koncentracijom 10% elementa u tumoru.

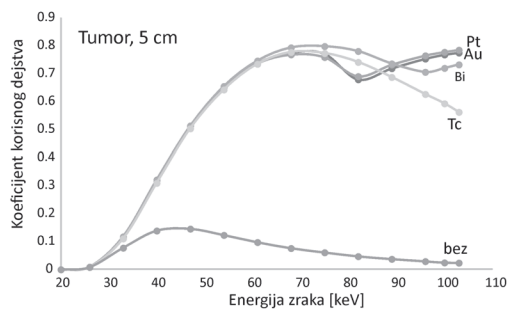
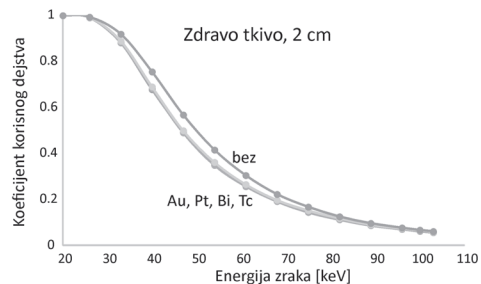
Rezultati

Na graficima (slika 3) prikazana je zavisnost koeficijenta korisnog dejstva u tumoru i zdravom tkivu od energije zraka. Koeficijent korisnog dejstva predstavlja odnos deponovane energije u tumoru ili zdravom tkivu, i ukupne

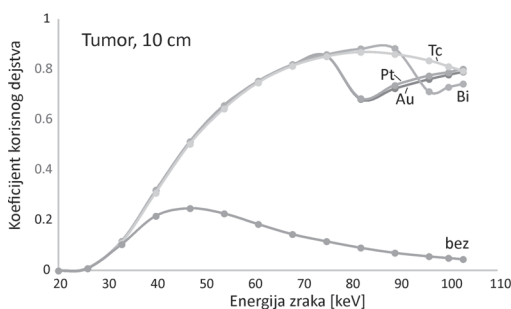
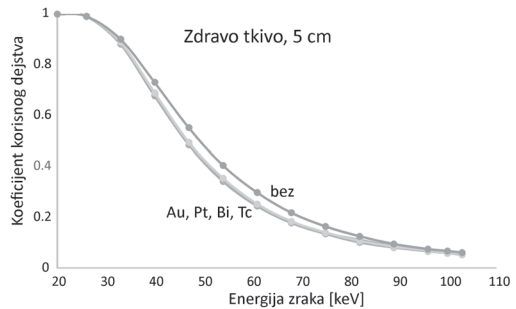
energije. Deponovana energija u zdravom tkivu jeste zbir deponovane energije ispred i iza tumora. Za tri veličine tumora, 2, 5 i 10 cm, određen je opseg najefektnijih energija kao i najbolji element. Sve tri veličine tumora su na dubini tkiva od 10 cm, dok koncentracija elementa iznosi 10 procenata. Za svaki prikaz izabran je najbolji opseg energija, odnosno onaj opseg pri kojem se



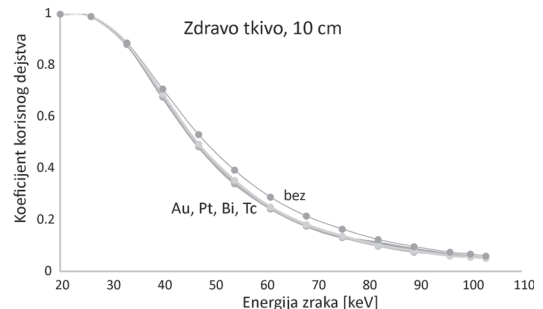
A



B



C



Slika 3. Zavisnost koeficijenta korisnog dejstva od energije zraka u zdravom tkivu i tumoru pri debljini tumora: A – 2 cm, B – 5 cm, C – 10 cm. Debljina tkiva ispred iznosi 10 cm.

Figure 3. Dependence of efficiency coefficient from beam energy in healthy (left) and cancer (right) tissue, cancer size: A – 2 cm, B – 5 cm, C – 10 cm. Size of surrounding healthy tissue is 10 cm.

najveći deo energije deponuje u tumoru, a najmanji u zdravom tkivu.

Za ovu veličinu tumora (slika 3A), najbolji opseg energija bi bio od 50 keV do 70 keV. Na grafiku zavisnosti koeficijenta korisnog dejstva u tumoru se vidi da je dejstvo elemenata na ovom opsegu najizraženije, dok na grafiku zavisnost koeficijenta korisnog dejstva u zdravom tkivu ta vrednost sa povećanjem energije zraka značajno opada. Dakle, na ovom opsegu se najveći deo energije deponuje upravo u tumoru, a minimalni deo u zdravom tkivu. Svi elementi na ovom opsegu su ujednačeni, a na višim energijama se izdvajaju zlato i platina. U ovom slučaju, bizmut se pokazao kao najbolji element, zbog najboljih rezultata na opsegu od 50 keV do 70 keV, a sa ekonomskog stanovišta ubedljivo je najjeftiniji.

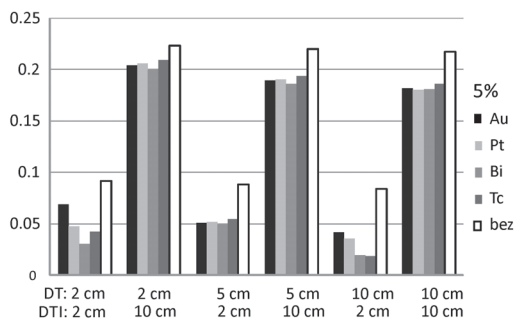
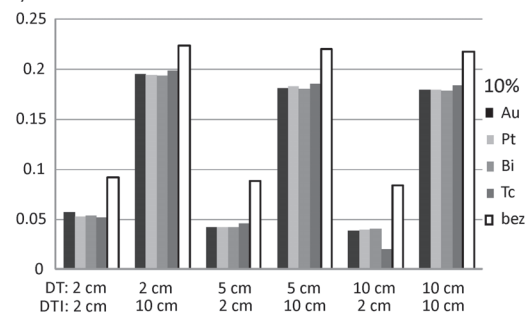
Za veličinu tumora 5 cm (slika 3B) najbolje energije su u opsegu od 60 keV do 80 keV. Na ovom opsegu, deponovana energija u tumoru je najveća za sve elemente. Na 80 keV, primećuje

se da koeficijenti korisnog dejstva platine i zlata opadaju, dok bizmut pokazuje dobre rezultate. Sa porastom energije zraka nakon 80 keV, opada deponovana energija u tumoru. Nasuprot ovome, upravo je na ovom opsegu minimalna energija deponovana u zdravom tkivu. Za ovu veličinu tumora, izabran je bizmut za najbolji element.

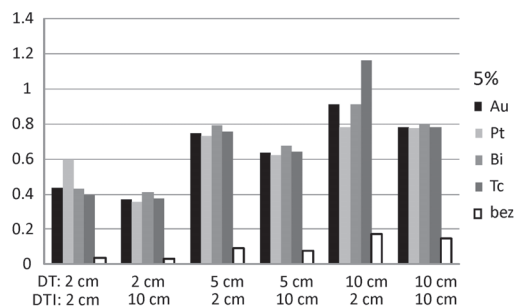
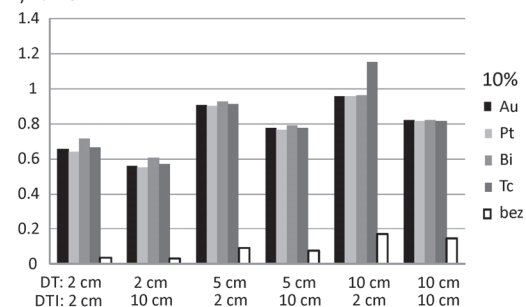
Pri debljini tumora 10 cm (slika 3C), pri energijama zraka od 70 keV do 90 keV, bizmut i tehnecijum prikazuju najveću deponovanu energiju u tumoru. Zlato i platina na ovom intervalu pokazuju izrazito slabije rezultate, te se oni isključeni iz izbora za najbolji element. Na grafiku zavisnosti koeficijenta korisnog dejstva u zdravom tkivu, na intervalu od 80 keV do 90 keV minimalna količina energije je upijena u tkivu. Bizmut i tehnecijum su ovde najbolji elementi, s tim što bi bizmut imao prednost gledano sa ekonomskog stanovišta.

Na sledećim graficima (slike 4 i 5), upoređivan je koeficijent korisnog dejstva u svim mo-

A) Zdravo tkivo



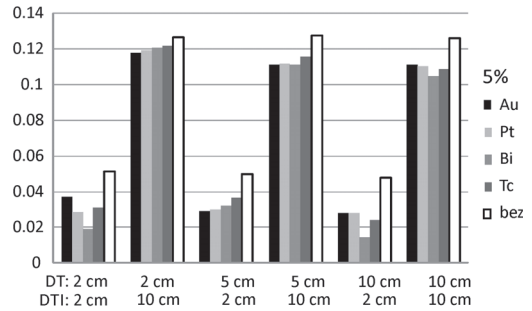
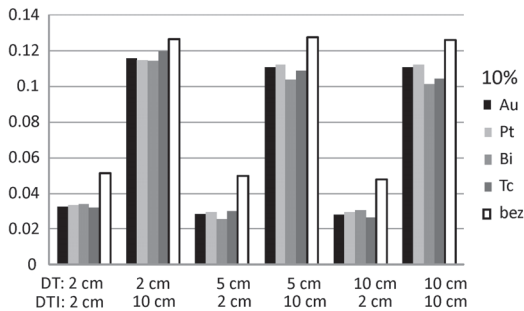
B) Tumor



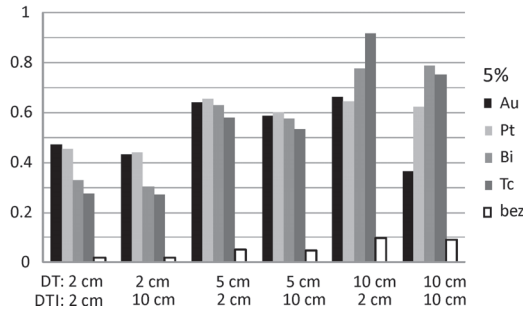
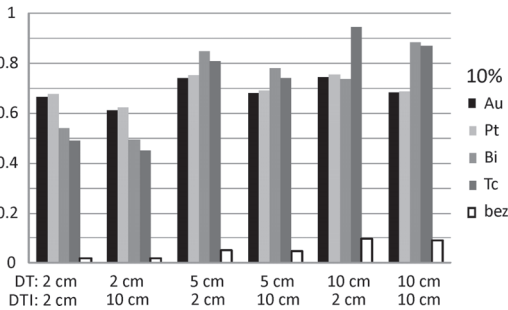
Slika 4. Udeo deponovane energije u zdravom tkivu (A) i tumoru (B) pri energiji zraka od 68 keV, pri koncentraciji elemenata u tumoru od 10% i 5%. DT – debljina tumora, DTI – debljina tkiva ispred.

Figure 4. Deposited energy in healthy tissue (A) and cancer (B), beam energy 68 keV, element concentration in cancer tissue 10% and 5%. DT – size of the cancer tissue, DTI – size of the healthy tissue.

A) Zdravo tkivo



B) Tumor



Slika 5. Udeo deponovane energije u zdravom tkivu (A) i tumoru (B) pri energiji zraka od 82 keV i koncentraciji elemenata u tumoru od 10% 5%. DT – debljina tumora, DTI – debljina tkiva ispred.

Figure 5. Deposited energy in healthy tissue (A) and cancer (B), beam energy 82 keV, element concentration in cancer tissue 10% and 5%. DT – size of the cancer tissue, DTI – size of the healthy tissue.

delima pri fiksnoj energiji zraka, koja je izabrana na osnovu analize prethodnih grafika, pri kojima je efekat najizraženiji i koncentraciji elementa. Posmatrane su karakteristike elemenata u svim modelima pri koncentraciji od 10 i 5 procenata, kako u tumoru, tako i u zdravom tkivu. Izabrane su energije od 68 keV i 82 keV, jer najilustrativnije prikazuju ponašanje elemenata u različitim modelima i koncentracijama.

Za energiju 68 kV (slika 4), sa grafika se vidi da najbolje rezultate daje bizmut, ali pri debljini tumora 10 cm i debljini tkiva ispred od 2 cm, primećuje se da se pri korišćenju tehnecijuma deponuje veća energija od početne. Razlog tome je što su izotopi tehnecijuma radioaktivni. Na graficima se vidi da svi elementi u tumoru deponuju manju energiju nego što bi bilo bez njihovog korišćenja, ali bizmut bi opet bio najefikasniji. Sa smanjenjem koncentracije, zadržavaju se iste

karakteristike, s tim što u određenim modelima opadaju karakteristike bizmuta i zlata, dok tehnecijum prikazuje iste osobine.

Grafici na slici 5 pokazuju da pri višoj energiji bolje osobine prikazuju zlato i platina, karakteristike tehnecijuma ostaju iste, dok bizmut još uvek prikazuje dobre rezultate. Ovi rezultati se odnose na energiju 82 keV, pri koncentracijama elemenata od 10 i 5 procenata.

Sa smanjenjem koncentracije primećuje se da srazmerno opada i količina deponovane energije u tumoru, dok količina energije deponovane u zdravom tkivu ostaje nepromenjena. Znatno poboljšanje karakteristika zlata i platine na ovoj energiji može se objasniti činjenicom da je ona tek nešto veća od energije jonizacije ovih elemenata i time najbolje uslovljava stvaranje Ožeevih elektrona u ovakvim uslovima.

Zaključak

Rezultati simulacije pokazuju da Ožeov efekt omogućava korišćenje dosta niže energije (oko 70 keV u poređenju sa standardnih 2 MeV) dok se na višim energijama efekat vrlo malo ili uopšte ne ispoljava. Efekat izaziva 6 do 7 puta jači efekat u tumoru, dok neznatno smanjuje već sniženu energiju deponovanu u zdravom tkivu u odnosu na klasično lečenje zračenjem. U zdravom tkivu sva četiri elementa pokazuju slične rezultate, što je i očekivano, jer se Ožeov proces dešava samo u tumoru, pa samo manji deo zračenja dopire do zdravog tkiva, zbog čega ovaj metod ne nanosi veću štetu zdravom tkivu od uobičajenog metoda radioterapije. Takođe primećuje se da je u modelima u kojima je tumor na dubini od 10 cm količina deponovane energije u zdravom tkivu dosta veća od modela gde je tumor na dubini 2 cm, što je takođe očekivano, jer se u zdravom tkivu deponuje više energije kad je tumor dublje u njemu. Poređenjem karakteristika četiri ispitivana elementa (zlata, platine, bizmuta i tehnecijuma), može se zaključiti da bi bizmut bio najbolja opcija pri niskim energijama, posmatrano sa svih aspekata, mada i tehnecijum pokazuje izuzetne karakteristike u određenim slučajevima. Pri niskim energijama, u opsegu od 50-90 keV, primećuje se najveći doprinos ovog tretmana, pa je njime moguće postići znatno bolje rezultate uz manje izlaganje zračenju. Ovaj model bi se dalje mogao poboljšati uvođenjem više izvora fotona na energijama u pomenutom opsegu, kojima bi se fokusirala sva energija na određeni deo tumora i posmatralo ponašanje tumora i okolnog tkiva. Rezultati ovog rada potvrđuju efikasnost Ožeove radioterapije, a jedinu prepreku predstavlja upotreba ovog efekta u praksi, zbog problema postavljanja nanočestice u sam tumor, kako bi efekat imao dejstva.

Literatura

Incerti S., Gault N., Habchi C., Lefaix J., Moretto Ph., Poncy J., Pouthier T., Sez nec H. 2006. A comparison of cellular irradiation techniques with alpha particles using the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Radiation Protection Dosimetry*, **122**: 327.

Incerti S., Habchi C., Moretto Ph., Olivier J., Sez nec H. 2006. Geant4 simulation of the new CENBG micro and nanoprobe facility. *Nuclear Instruments and Methods in Physics*, **38**: 738.

Incerti S., Zhang Q., Andersson F., Moretto Ph., Grime G., Merchant M., Nguyen D., Habchi C., Pouthier T., Sez nec H. 2007. Monte Carlo simulation of the CENBG microbeam and nanobeam lines with the Geant4 toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics*, **20**: 27.

Incerti S., Douglass M., Penfold S., Guatelli S., Bezak E. 2016. Review of GEANT4-DNA applications for micro and nanoscale simulations. *Physica Medica*, **32**: 1187.

Kuncic Z., Byrne H., McNamara A., Guatelli S., Domanova W., Incerti S. 2012. In Silico Nanodosimetry: New Insights into Nontargeted Biological Responses to Radiation. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2012**: 147252.

McMahon S., Hyland W., Muir M., Coulter J., Jain S., Butterworth K., Schettino G., Dickson G., Hounsell A., O'Sullivan J., Prise K., Hirst D., Currell F. 2011. Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. *Scientific Reports*, **1**: 18.

McMahon S., Paganetti H., Prise K. 2016. Optimising element choice for nanoparticle radiosensitisers. *Nanoscale*, **8**: 581.

Montenegro M., Nahr S. N., Pradhan A. K., Huang K., Yan Y. 2009. Monte Carlo simulations and atomic calculations for Auger processes in biomedical nanotheranostics. *Journal of Physical Chemistry*, **113**: 12364.

Rockne R., Rockhill J., Mrugala M., Spence A., Kalet I., Hendrickson K., Lai A., Cloughesy T., Alvord Jr. E., Swanson K. 2010. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. *Physics in Medicine & Biology*, **55**: 12.

Surdutovich E., Solov'yov A. V. 2012. Double strand breaks in DNA resulting from double-electron-emission events. *The European Physical Journal D*, **66**: 206.

Tavares A., Manuel J., Tavares R. 2010. 99mTc Auger electrons for targeted tumour therapy: A review. *International Journal of Radiation Biology*, **86**: 261.

Dunja Prokić and Marija Krstić

In silico Comparison of the Effects of Different Nanoparticles in Auger Radiotherapy

In modern medicine, new methods of treating cancer are being developed, which tend to be less invasive. In this paper, a simulation of Auger therapy is presented, which includes bombarding cancer tissue with Auger electrons, with the goal of damaging less healthy tissue. The simulation was done in CERN's software GEANT4, in which the model of the tissue was made. The goal

of this paper is observing the energy deposited not only in cancer, but in healthy tissue as well, so as to create an efficient system which will destroy the tumor, but not the surrounding tissue. This could be improved by implementing the Auger effect, which allows focusing the radiation on the cancer tissue, and the electrons which destroy the tissue provide enough energy in the cancer tissue itself, so that the initial energy of the radiation can be reduced, thus reducing the amount of energy deposited in the healthy tissue. The main goal is to determine the optimal relation of these two energies, so that the tumor is destroyed with minimum damage to the healthy tissue, and to find the element best fitting for this type of treatment. 