

Reforço local de dose em Radioterapia utilizando nanopartículas: estudo por simulação Monte Carlo

Local dose enhancement in radiation therapy: Monte Carlo simulation study

Laura E. da Silva¹, Patrícia Nicolucci¹

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Ribeirão Preto, Brasil

Resumo

O desenvolvimento da nanotecnologia impulsionou o emprego de nanopartículas em radioterapia, a fim de se obter maior razão terapêutica entre os tecidos sadio e tumoral. O ouro tem se mostrado mais adequado para esse propósito devido à maior biocompatibilidade e alto número atômico, que contribui para melhor distribuição *in vivo* e para a deposição de energia local. Em vista disso, este trabalho se propôs a estudar, por meio da simulação Monte Carlo com código PENELOPE, o reforço de dose devido à presença de uma nanopartícula de ouro na célula tumoral. Verificou-se um valor de dose absorvida a, aproximadamente, 11nm da superfície da nanopartícula de ouro, 141 vezes maior que em um meio composto somente de água, quando se utilizava um espectro de fótons cuja máxima energia era de 50 keV. Verificou-se, ainda, que quando apenas a radiação espalhada interagia com as nanopartículas de ouro, o aumento de dose devido à nanopartícula foi 134 vezes maior. Dessa forma, com esse estudo pode-se concluir que as nanopartículas de ouro levam a um reforço de dose local, mantendo-se significativo mesmo para a radiação espalhada.

Palavras-chave: nanopartícula; radioterapia; simulação Monte Carlo.

Abstract

The development of nanotechnology has boosted the use of nanoparticles in radiation therapy in order to achieve greater therapeutic ratio between tumor and healthy tissues. Gold has been shown to be most suitable to this task due to the high biocompatibility and high atomic number, which contributes to a better in vivo distribution and for the local energy deposition. As a result, this study proposes to study, nanoparticle in the tumor cell. At a range of 11 nm from the nanoparticle surface, results have shown an absorbed dose 141 times higher for the medium with the gold nanoparticle compared to the water for an incident energy spectrum with maximum photon energy of 50 keV. It was also noted that when only scattered radiation is interacting with the gold nanoparticles, the dose was 134 times higher compared to enhanced local dose that remained significant even for scattered radiation.

Keywords: nanoparticle; radiotherapy; Monte Carlo simulation.

1. Introdução

O câncer é uma doença de caráter epidemiológico, para o qual, segundo o relatório publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), são estimados 22 milhões de novos casos nas duas próximas décadas¹, sendo que 60% desses pacientes precisarão de radioterapia em algum momento da doença². A radioterapia é uma modalidade terapêutica que visa entregar altas doses de radiação ionizante ao volume tumoral sem exceder os limites tolerados pelos tecidos sadios adjacentes.

Devido ao fato da radiação não discriminar tecidos sadios de tumorais, tem-se procurado meios para promover o aumento da razão terapêutica entre os mesmos. Uma alternativa, que teve significativo avanço com a implementação da nanotecnologia, é a incorporação de materiais de alto número atômico, como o ouro (Au, Z=79) no tecido tumoral^{3,4,5}. De acordo com Chithrani e colaboradores³, o ouro atua como um eficiente radiosensibilizador por possuir maior biocompatibilidade quando comparado ao iodo.

Além disso, o ouro quando comparado à água apresenta maior coeficiente mássico de atenuação de energia, sendo esta atenuação predominantemente devida à absorção fotoelétrica. Isso contribui para o aumento na produção de fotoelétrons, elétrons Auger e raios X característicos que serão responsáveis pelo reforço local de dose^{6,7}.

No entanto, uma maior deposição de dose nos tecidos vizinhos às células tumorais carregadas com nanopartículas de ouro é dependente de fatores como energia dos fótons incidentes, além do tamanho, concentração e localização das mesmas^{8,9}. Chithrani e colaboradores³ observaram em estudos *in vitro* um maior fator de reforço de sensibilização (REF, do inglês *radiosensitization enhancement factor*) para fótons de energias menores (105 kVp) quando comparado aos obtidos para fótons de maiores energias (6 MV). Utilizando simulação Monte Carlo com código EGSnrc, Tsiamas e colaboradores⁹ concluíram que, dependendo da técnica de irradiação, é possível maximizar a razão de reforço de dose (DER, do

inglês *dose enhancement ratio*) para feixes de 6MV de aceleradores lineares. Quanto ao tamanho das nanopartículas de ouro, ao contrário da dificuldade encontrada anteriormente por um grupo de pesquisadores que utilizaram microesferas¹⁰, as nanopartículas possibilitaram melhor captação celular, aproveitando-se do fenômeno conhecido como aumento de permeabilidade e retenção (EPR, do inglês *enhanced permeability e retention*), resultante do extravasamento de nanopartículas pela vasculatura tumoral porosa. Nesse contexto, Jeremic e colaboradores⁵ mostraram que as nanopartículas com 50 nm de diâmetro apresentaram tamanho ótimo para a captação celular, o que contribuiu para a obtenção de maiores valores de REF, provavelmente pela maior concentração das nanopartículas de ouro no meio intracelular. Outro importante fator a ser considerado é a distribuição e localização das nanopartículas de ouro no volume tumoral, já que em sistemas vivos estas se aglomeram formando *clusters*. Para aumentar a especificidade do tecido e melhorar o tempo de vida na circulação assim como a estabilidade e a captação celular, Chithrani e colaboradores¹¹ incorporaram nanopartículas de ouro em carregadores lipossomais constituindo um eficiente método de entrega intracelular desses pequenos materiais.

A dificuldade de se incorporar a radioterapia com nanopartículas de ouro na rotina clínica, em que se predominam os feixes de fótons de megavoltagem, está na necessidade de se utilizar altas concentrações das mesmas, o que resulta no aumento do seu efeito tóxico. Além disso, a falta de estudos quantitativos sobre a distribuição de dose de radiação com as nanopartículas de outro dificulta saber se a magnitude do reforço de dose é suficiente para ser clinicamente relevante.

O objetivo do corrente trabalho foi, portanto, avaliar a distribuição de dose devido à presença de nanopartículas de ouro, por meio da simulação Monte Carlo com código PENELOPE, em uma solução de água, para fonte de energia de 50 keV.

2. Materiais e Métodos

2.1. Avaliação da energia do feixe

A fim de se avaliar a influência da energia efetiva dos fótons de raios X incidentes na radiosensibilização devido à presença de nanopartículas de ouro (AuNP, do inglês *gold nanoparticles*), utilizaram-se as razões dos coeficientes mássicos de absorção de energia (μ_{en}/ρ) do ouro para a água. Os valores dos μ_{en}/ρ utilizados são disponibilizados pelo *National Institute of Standards and Technology*¹².

2.2. Obtenção do espectro incidente na AuNP

A avaliação da distribuição de dose devido à presença de nanopartículas foi realizada por meio de simulação Monte Carlo com código PENELOPE, versão 2008¹³. A fim de se melhorar a estatística dos resultados, dividiram-se as simulações em duas etapas: obtenção do espectro

incidente nas nanopartículas a partir de um feixe de fótons primários de 50 keV e irradiação do objeto simulador, com e sem nanopartícula de ouro, utilizando o espectro obtido na primeira etapa. Nas simulações da primeira etapa, utilizou-se energia de absorção de 10 keV, enquanto que na segunda etapa utilizou-se 50 eV.

Na primeira etapa simulou-se um feixe de fótons monoenergético de 50 keV, com distância fonte-superfície de 65 cm, em um campo de radiação de 2,5 cm x 2,5 cm sobre um objeto simulador cúbico de 30 x 30 x 30 cm³. Um volume de 1 x 1 x 1 cm³ de água, com centro posicionado a 0,5 cm de profundidade no objeto simulador, foi simulado para a aquisição do espectro ao redor da posição da célula e da nanopartícula a serem simuladas na segunda etapa, conforme apresentado na Figura 1. A célula simulada possui dimensões consistentes com as de uma célula humana queratinócita, constituída por membrana plasmática, núcleo e nucléolo (cuja maior dimensão foi de 13 μ m, 3 μ m e 2 μ m, respectivamente)¹⁴. A nanopartícula simulada foi centralizada no nucléolo, possuindo 50 nm de diâmetro e sendo homogêaneamente composta por ouro.

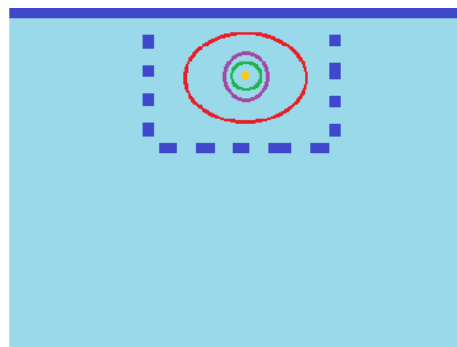


Figura 1. Esquema da geometria construída para a obtenção do espectro incidente no entorno da nanopartícula: objeto simulador de 30 x 30 x 30 cm³ (azul claro), volume de 1 cm³ (tracejado azul escuro), célula constituída por membrana plasmática (vermelho), núcleo (lilás), nucléolo (verde), e uma nanopartícula de ouro (amarelo). A imagem é meramente ilustrativa, não estando em escala.

2.1. Obtenção das distribuições de dose em meios com e sem AuNP

Com o espectro obtido na primeira etapa, irradia-se um cubo de 0,005 x 0,005 x 0,005 cm³, em duas condições para cada energia: sem e com uma única nanopartícula de ouro de 50 nm de diâmetro, posicionada no centro do cubo.

A distribuição de dose ao longo do volume foi obtida com uma resolução de 6×10^{-7} cm para o espectro de 50 keV.

A análise da distribuição de dose foi realizada apenas no plano central à geometria, perpendicular ao eixo central do feixe, correspondendo aos eixos x e y da simulação.

Como nos eixos x e y as distribuições de dose são semelhantes devido à simetria da geometria e do campo de radiação, neste trabalho as análises são apresentadas apenas para o eixo x.

2.4. Análise do retroespalhamento

A fim de se verificar o reforço de dose em regiões onde há contribuição apenas da radiação espalhada, manteve-se a geometria apresentada na Figura 1, mas posicionou-se a fonte a 10 cm do plano central do cubo de 30 x 30 x 30 cm³, abaixo da posição da AuNP e direcionada para a direção oposta da AuNP. Como fonte de fótons utilizou-se a de 50 keV de energia, pois a fração de fótons retroespalhados é maior nessa energia quando comparado aos provenientes de um feixe primário de energia da ordem de megaeletrons-volt, permitindo o estudo da dose em condições de alta componente de radiação espalhada.

A análise desses resultados foi realizada ao longo do eixo x.

3. Resultados

A Figura 2 apresenta a razão entre os coeficientes mássicos de absorção de energia do ouro e da água em função da energia, propiciando a avaliação do valor de energia dos fótons de raios X incidentes com o qual se pode obter um maior aumento na dose através da atenuação pela AuNP.

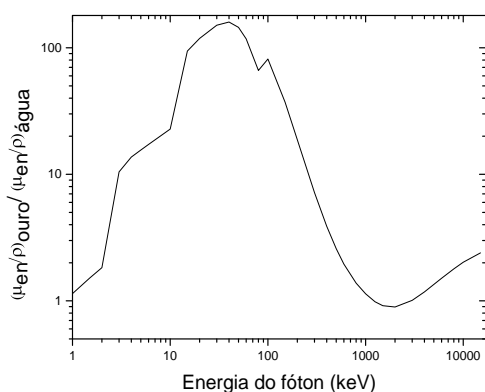


Figura 2. Razão entre os coeficientes mássicos de absorção de energia do ouro e da água em função da energia dos fótons de raios X incidentes.

O espectro do feixe obtido em um volume de 1 x 1 x 1 cm³, para um feixe primário de 50 keV, é apresentado na Figura 3, que mostra a densidade de probabilidade, por energia e número de partículas primárias simuladas, em função da energia do feixe.

Com o espectro apresentado na Figura 3, simulou-se a irradiação de um volume de 1 μ m³ em torno da AuNP e obteve-se a distribuição de dose ao longo do eixo x, apresentada na Figura 4.

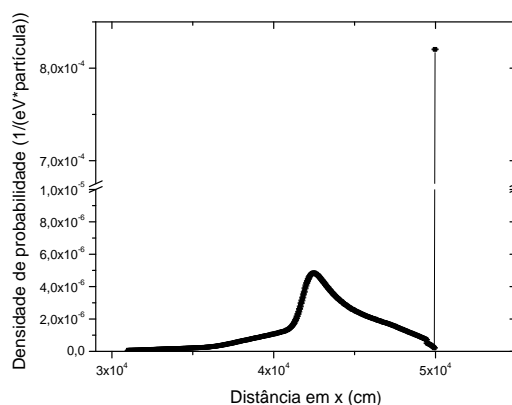


Figura 3. Espectro no volume de 1 x 1 x 1 cm³ obtido por meio da simulação Monte Carlo para o feixe incidente monoenergético de 50 keV.

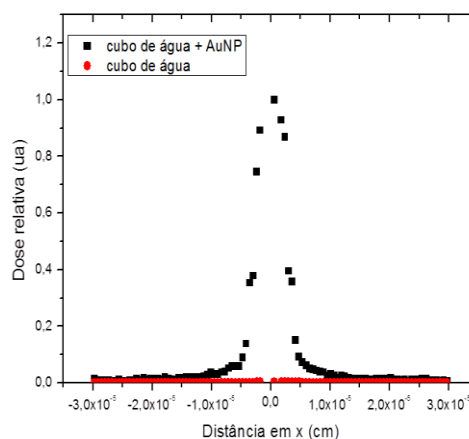


Figura 4. Distribuição de dose ao longo do eixo x para o espectro obtido com a fonte de 50 keV com e sem nanopartículas de ouro.

A fim de se avaliar a distribuição de dose devida apenas a interação da componente espalhada com a AuNP, obteve-se a dose absorvida no meio em função da posição ao longo do eixo x, com e sem AuNP, como apresentado na figura 5.

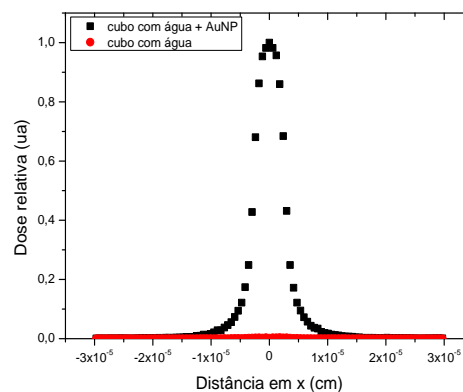


Figura 5. Distribuição de dose ao longo do eixo x em um meio com e sem AuNP devido à interação apenas da componente retroespalhada do feixe de fótons incidente de 50 keV.

4. Discussão

O coeficiente mássico de absorção de energia permite quantificar a deposição de dose em um volume local. Na Figura 2 pode-se observar a máxima razão dos μ_{en}/ρ do ouro para água na energia de, aproximadamente, 50 keV, como previsto por Brun e colaboradores¹⁵. Esta análise motivou este trabalho a avaliar o reforço de dose devido à presença de nanopartículas quando irradiadas com um espectro de fótons cuja máxima energia é de 50 keV.

Analisando-se a distribuição de dose total no volume de água com e sem nanopartícula de ouro, observou-se um pico de dose devido à absorção dos fótons pela própria AuNP. A partir da Figura 4, pode-se verificar que a dose depositada no meio em torno da AuNP, a 11 nm da superfície da nanopartícula de ouro foi, aproximadamente, 141 vezes maior que na ausência da mesma. Esse reforço de dose devido a uma única nanopartícula de ouro se estendeu por 59 nm, onde ainda se notou um reforço 95 vezes maior que no meio com apenas água. Na configuração utilizada, o reforço de dose identificada encontrou-se no interior do nucléolo, o que, em um sistema vivo, potencializaria a ocorrência de morte celular. Estima-se que esse reforço na dose local seja devido, principalmente, a elétrons ejetados pela AuNP para o meio. Esse aumento na fluência de elétrons em torno da AuNP seria devido à alta probabilidade de atenuação dos fótons incidentes através do efeito fotoelétrico no material de alto número atômico da AuNP.

A distribuição de dose obtida nesse trabalho foi devida a uma única partícula. Letchmann e colaboradores⁸ em seus estudos utilizando simulação Monte Carlo, encontraram ser necessárias $1,83 \times 10^3$ AuNPs de 100 nm por célula, quando se utilizam sementes de ^{125}I , para se observar o dobro de dose. Dessa forma, com o aumento do número de AuNPs utilizadas espera-se obter um reforço de dose maior em uma extensão maior que a da célula. Além disso, o fato das AuNPs não se distribuírem de forma homogênea pelo volume celular, formando *clusters*, propiciará uma disposição da deposição de dose no meio intracelular também de forma heterogênea. Além da concentração das nanopartículas, a energia dos fótons incidentes também influi nessa distribuição de dose.

A Figura 5 ilustra a distribuição de dose no meio devido à interação apenas da radiação espalhada com a AuNP e sem a mesma para um feixe primário de 50 keV. Como se pode observar, manteve-se o pico de absorção do ouro, devido a sua característica de alto número atômico e alta atenuação. Além disso, a 11 nm da superfície da nanopartícula de ouro, verificou-se uma deposição de dose no meio, aproximadamente, 134 vezes maior quando comparado ao meio com apenas água. O reforço de dose se estendeu por 154 nm, aproximadamente, onde o valor de dose

depositada no meio, devido à presença da nanopartícula foi 89 vezes maior que em um meio com apenas água. Foi verificado, portanto, como comprovado na Figura 2, que para fótons de baixa energia também se observa um considerável reforço de dose, ainda que com uma única nanopartícula de ouro.

5. Conclusões

Este trabalho contribuiu para a quantificação do reforço de dose devido à presença de uma única nanopartícula de ouro, assim como a verificação de acentuada deposição de dose mesmo em meios irradiados apenas com fótons espalhados, ou seja, de baixa energia, como apresentado na literatura. Novos estudos devem ser realizados antes da aplicação clínica de nanopartículas em radioterapia e simulação Monte Carlo pode auxiliar na sua otimização, com estudos da influência do tipo de nanopartícula, de sua concentração e distribuição *in vivo*.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPQ pelo incentivo dado a essa pesquisa.

Referências

1. Inca.gov [homepage na internet]. Rio de Janeiro: Inca-Ministério da Saúde; [acesso em 9 de junho de 2014]. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2014/oms_diz_que_medidas_efetivas_preve_ncao_cancer_sao_urgentes.
2. Sociedade Brasileira de Radioterapia [homepage na internet]. São Paulo. [acesso em 10 de junho de 2014]. Disponível em: http://www.sbradioterapia.com.br/pdfs/cartapresidente/carta06042010.pdf.
3. Chithrani DB, Jelveh S, Jalali F, Prooijen M, Allen C, Bristow RG. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. *Radiat Res* 2010; 173: 719-28.
4. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, Slatkin DN, Kalef-Ezra JA, Smilowitz HM. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. *Phys Med Biol* 2010; 55: 3045-59.
5. Jeremic B, Aguerri AR, Filipovic N. Radiosensitization by gold nanoparticles. *Clin Transl Oncol* 2013; 15:593-01.
6. Rahman WN, Bishara N, Ackerly T, Fa He C, Jackson P, Wong C. Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy. *Nanomedicine Nano, Biol and Med* 2009; 5: 136-42.
7. Cho SH. Estimation of tumor dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study. *Phys Med Biol* 2005; 50: N163-73.
8. Letchman E, Chattopadhyay N, Cai Z, Mashouf S, Reilly R, Pignol JP. Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle, size, concentration and location. *Phys Med Biol* (2011); 56: 4631-47.
9. Tsiamas P, Liu B, Cifter R, Ngwa WF, Berbecco RI, Kappas C, et al. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing nanoparticles for dose enhancement. *Phys Med Biol* 2013; 58: 451-64.
10. Herold DM, Das JJ, Stobbe CC, Iyer RV, Chapman JD. Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement. *Int J Radiation Biol* 2000; 76: 1357-64.
11. Chithrani DB, Dunne M, Stewart J, Allen C, Jaffray DA. Cellular uptake and transport of gold nanoparticles incorporated in a liposomal carrier. *Nanomedicine Nano, Biol and Med* 2010; 6: 161-9.
12. Hubbel JH, Seltzer SM. Tables of x-ray mass attenuation and mass energy absorption coefficients 1 keV to

- 20 MeV for elements $Z=1$ to $Z=92$ and 48 additional substances of dosimetric interest. Gaithersburg, MD: US Department of Commerce, Technology Administration, National Institute of Standards and Technology. [acesso em 13 de junho de 2014]. Disponível em: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/cover.html>.
13. Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J. PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. (Issy-les-Moulineaux: OECD Nuclear Energy Agency); 2009.
 14. Douglas M, Bezak E, Penfold S. Development of a randomized 3D cell for Monte Carlo microdosimetry simulation. *Am Assoc Phys Med* 2012; 39(6): 3509-19.
 15. Brun E, Sanche L, Sicard-Roselli C. Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA solution. *Coll and Surf B: Biointer* 2009; 72: 128-34.

Contato:

Laura Emília da Silva
Praça da Cruz Vermelha, 23, Centro, Rio de Janeiro.
laura.emilia.fm@gmail.com