



CÁLCULO DO FATOR DE CRESCIMENTO DE DOSE DEVIDO À ADIÇÃO DE PARTÍCULAS DE OURO EM AMOSTRAS CELULARES UTILIZANDO SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL MONTE CARLO

Lucas F. Araújo¹, Jony M. Geraldo^{2,3,4}, Carlos J. M. Valencia¹, Telma C. F. Fonseca¹

¹ Departamento de Engenharia Nuclear - Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil

² Departamento de Anatomia e Imagem, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil

³ Hospital Alberto Cavalcanti, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁴ Hospital Luxemburgo, Instituto Mario Penna, Belo Horizonte, Brasil
lucasfaraujo@ufmg.br

Palavras-Chave: Radiossensibilidade; Braquiterapia; MCNP; Simulação Computacional

RESUMO

A radiossensibilidade de um tecido ou uma célula pode ser estimada utilizando equações de respostas celulares, quando expostas a um campo de radiação, que são bem definidas e conhecidas como curvas de sobrevivência celular. Para estudar os inúmeros e diferentes tipos de danos celulares, modelos *in vitro* são normalmente utilizados em conjunto com nanopartículas de alto número atômico (Z). A presença desse material adjacente ao tecido, aumenta de sobremaneira a dose absorvida no tecido local devido à geração de radiação secundária emitidos pelo material de alto valor Z. O objetivo desse trabalho foi analisar a radiossensibilidade de partículas de ouro em uma amostra *in vitro*. Para estudar a radiossensibilidade celular, o Método Monte Carlo (MMC) foi utilizado para a simulação dos processos estocásticos das partículas ionizantes interagindo com o meio material. O código computacional Monte Carlo MCNPX (*Monte Carlo N-Particle eXtended*) foi utilizado para a modelagem e simulação de um *set up* de braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) utilizando uma fonte de ^{192}Ir com meia vida de 74,2 dias e calcular o valor do fator de crescimento de dose (ou *Dose Enhancement Factor* (DEF)). O resultado obtido nas simulações do valor médio de DEF foi de $1,47 \pm 0,02$ e corresponde ao encontrado experimentalmente e publicado em literatura.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a literatura, as reações físicas e bioquímicas adversas após a exposição à radiação ionizante é oriunda da radiossensibilidade individual [1]. A radiossensibilidade dos tecidos vivos pode variar, podendo um tecido alvo a ser tratado ser mais resistente em relação a radiação, o que dificulta na terapia com o uso de radiações ionizantes [2].

A terapia com radiações ionizantes tem como principal objetivo depositar uma dose máxima e homogênea na região tumoral e reduzir ao mínimo a dose em tecidos normais próximos do tumor [3]. A braquiterapia é uma opção para alguns tipos de tumores



tratados apenas com teleterapia devido à sua capacidade de melhorar a distribuição de dose no tumor [4,5].

Os estudos na área de nanotecnologia estão em amplo crescimento, assim como para tratamentos em tumores malignos utilizando nanopartículas de alto número atômico (Z) [6-8]. A interação da radiação com essas partículas aumenta significativamente a produção de inúmeras partículas secundárias, como por exemplo, os elétrons Auger e raios delta (δ), que contribuem para o crescimento de dose e efeitos deletérios da radiação na região tumoral [9]. O uso dos códigos Monte Carlo vem sendo cada vez mais requisitados para estudos da compreensão e validação de pesquisas na área [9-14].

O objetivo deste trabalho foi analisar e simular a radiosensibilidade de partículas de ouro, sendo este, um material de alto número atômico, através do fator de crescimento de dose (DEF) em uma amostra *in vitro* utilizando um *setup* de braquiterapia com simulações de código Monte Carlo MCNPX.

2. METODOLOGIA

2.2. Método de Simulação

O transporte de elétrons e fôtons foi feito via *Monte Carlo N-Particle eXtended* (MCNPX), que permite simular o transporte de partículas e energias em diversas geometrias de acordo com seus respectivos materiais e densidades [17]. As bibliotecas de secções de choque *mcplib04* e *el03* foram usados para o transporte de fôtons e elétrons respectivamente [17]. O número de partículas definido nas simulações foi de $2,0 \times 10^9$ para atender os dez testes estatísticos realizados pelo código computacional MCNPX e obter erros relativos menores que 1%. As simulações foram realizadas em um cluster de 120 processadores do Laboratório de Metrologia de Nêutrons do Instituto de Radioproteção e Dosimetria LN/IRD-CNEN.

O *tally* +F6 calcula a dose absorvida média em um volume em MeV/g e foi utilizado para computar a dose nos alvos propostos nesse trabalho [17,18]. Um fator de conversão de $1,6 \times 10^8$ J/kg foi utilizado para converter os resultados em Gray (Gy). Os alvos são meios de culturas compostos por 6 poços (6W) preenchidos com água, e a região computada possui cerca de 0,1% em relação a todo o volume do meio de cultura. O meio de cultura, está alocado dentro dos 6 poços e possui geometria cilíndrica, com altura de 10 mm e diâmetro de 33 mm. As placas de acrílico foram utilizadas no meio experimental com o intuito de uma distribuição uniforme da dose nos poços, medindo 150x180x10 mm [5]. A Fig. 1 mostra o esquema feito pela simulação. A Tab. 1 resume os materiais utilizados nas simulações [19].

Este trabalho utilizou um cenário de braquiterapia, utilizando uma fonte radioativa de ^{192}Ir modelada em uma matriz de 243 posições de paradas possíveis [5]. O espectro discreto de fôtons foi obtido pelo ICRP Report 107 [20].

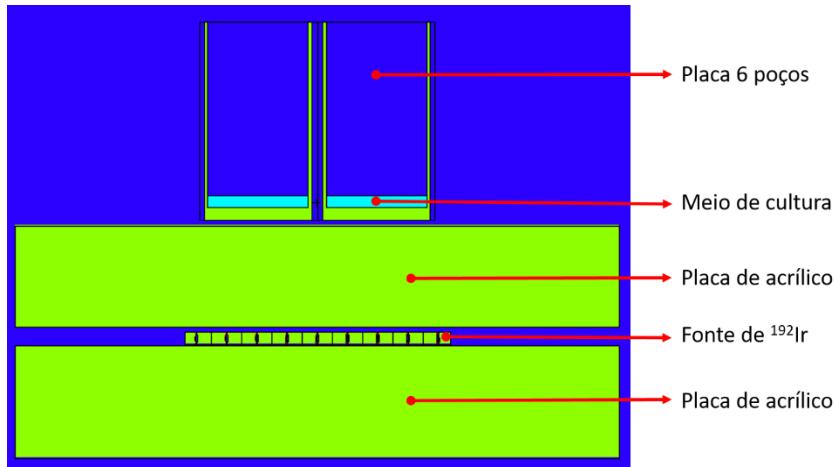


Fig. 1: Esquema em 2D do sistema de braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) utilizado na simulação computacional. Visualização feita pelo VISED [21].

Tab. 1: A composição de fração de massa em % e respectivas densidades dos materiais utilizados nas simulações Monte Carlo [20].

Material	Ar	Água	Ouro	Acrílico	Aço Inoxidável
Densidade (g/cm³)	0,001205	1,00	19,32	1,18	7,92
H (Z=1)		11,19		7,74	
C (Z=6)	0,0124			92,26	
N (Z=7)	75,53				
O (Z=8)	23,17	88,81			
Ar (Z=18)	1,28				
Cr (Z=24)					19,00
Mn (Z=25)					2,00
Fe (Z=26)					69,50
Ni (Z=28)					9,50
Au (Z=79)			100		

2.1. Cálculo do Fator de Crescimento de dose, DEF

Para avaliar o crescimento na dose local devida à presença de partículas de ouro (AuP) é útil definir o *Dose Enhancement Factor* (DEF) como:

$$DEF = \frac{D_{AuP}(r)}{D_{Água}(r)}$$

sendo a razão da dose em uma região no interior de uma solução aquosa na presença de ouro (D_{AuP}) e a dose na mesma região sem a presença de partículas de ouro, ou seja, água ($D_{Água}$) [15,16]. A Fig. 2 mostra as regiões que serão computados pelo *tally* para o cálculo do DEF. Cálculos indicam que os valores desse fator podem chegar em até

1000. As variáveis que afetam no crescimento e decrescimento desse fator, são variáveis físicas, químicas e biológicas [16].

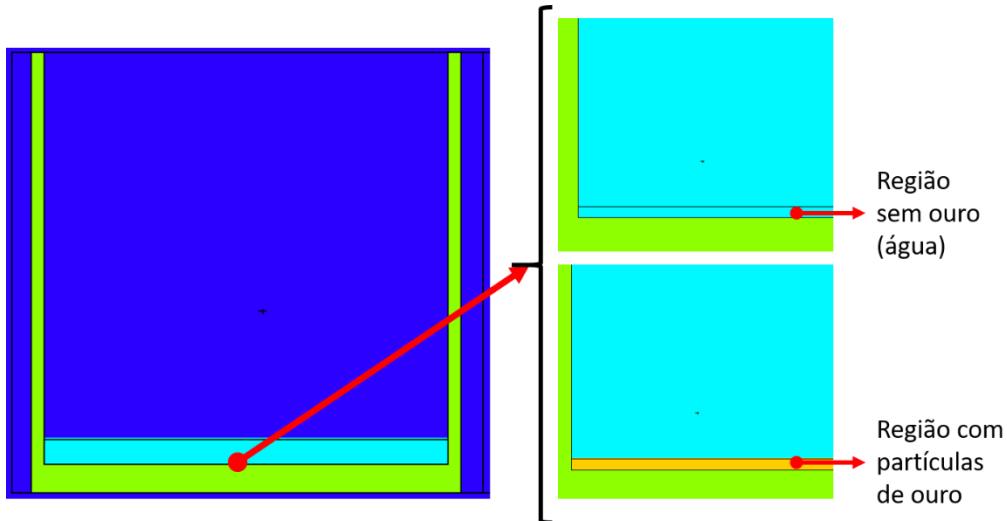


Fig. 2: Esquema das regiões computadas no código MCNPX para o cálculo de DEF. Visualização feita pelo VISED [21].

3. RESULTADOS

Foram obtidas doses médias depositadas na placa de 6 poços. A Tab. 2 apresenta os resultados com as incertezas para cada poço para as configurações de regiões contendo água e partículas de ouro.

Tab. 2: Dose média depositada em um volume (Gy) e fator de crescimento de dose (DEF) com respectivas incertezas para os 6 poços utilizando código Monte Carlo MCNPX para as regiões contendo água e AuP.

	Água – H₂O	Partículas de Ouro – AuP	DEF
	Dose (Gy)		
Placa de 6 poços	$(7,22 \pm 0,06) 10^{-15}$	$(1,05 \pm 0,003) 10^{-14}$	$1,46 \pm 0,01$
	$(7,30 \pm 0,06) 10^{-15}$	$(1,05 \pm 0,003) 10^{-14}$	$1,44 \pm 0,01$
	$(7,29 \pm 0,06) 10^{-15}$	$(1,09 \pm 0,003) 10^{-14}$	$1,50 \pm 0,01$
	$(7,44 \pm 0,06) 10^{-15}$	$(1,10 \pm 0,003) 10^{-14}$	$1,47 \pm 0,01$
	$(7,18 \pm 0,05) 10^{-15}$	$(1,06 \pm 0,003) 10^{-14}$	$1,48 \pm 0,01$
	$(7,40 \pm 0,06) 10^{-15}$	$(1,08 \pm 0,003) 10^{-14}$	$1,47 \pm 0,01$

O código MCNPX foi capaz de simular e obter resultados com incertezas aceitáveis, de até 1% do caso estudado. Um DEF médio de 1,47 foi obtido da Tab. 2 e está dentro da margem de valores obtidos encontrados em literatura (1,32, 1,49, 2,46) [22]. Definindo um valor médio desses valores de DEF encontrados em literatura, uma diferença de 16% foi encontrada em comparação com o valor médio de DEF encontrado neste trabalho.



As simulações apontam através do arquivo de saída (*output*) que a maior contribuição (*track*) de elétrons produzidos por fótons no sistema em um todo são dados por raios delta (*knock-on*) e espalhamento Compton, em cerca de 98%.

4. CONCLUSÃO

Este trabalho resume as simulações realizadas para um caso do cálculo do fator de crescimento de dose na presença de partículas de ouro em um sistema de braquiterapia utilizando uma fonte de ^{192}Ir . Parte dos resultados foram atingidos e apresentados no desenvolvimento deste trabalho e obteve-se um valor aceitável dentro da margem dos valores encontrados em literatura. Outras linhas de investigações devem ser realizadas visando entender os efeitos do transporte desses elétrons em um meio de alto número atômico.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as agências de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Lucas F. Araújo agradece pelo apoio financeiro proveniente da CAPES (Processo nº. 88887.626581/2021-00). Profª. Telma C. F. Fonseca agradece pelos apoios financeiros provenientes do CNPq (AVG. 450493/2019-9 e 424734/2018-4) e FAPEMIG (Projeto APQ-01388-21 Processo nº. 2070.01.0005404/2021-81). Agradecemos também aos recursos computacionais provenientes do Laboratório de Computação Científica/CENAPAD-MG na UFMG e Instituto de Radioproteção e Dosimetria - LN/IRD-CNEN/RJ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] E. C. Diniz, Revisão narrativa: radiosensibilidade, radioterapia e potenciais biomarcadores, *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, janeiro (2022).
- [2] E. C. S. Silva *et al.*, RADIOTERAPIA VERSUS RADIOSSENSIBILIDADE INDIVIDUAL, *Cadernos de graduação - Ciências biológicas e da saúde*, v.1, n.3, p. 111-117, julho (2014).
- [3] M. Donya *et al.*, Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. *Global Cardiology Science and Practice*, v. 2014, 12 2014.
- [4] B. R. Nogueira, Desenvolvimento e abordagem dosimétrica de nanopartículas de ^{198}Au para aplicação em braquiterapia. 75 f, Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo (2022).



- [5] J. M. Geraldo *et al.*, Monte Carlo simulation and dosimetry measurements of an experimental approach for in vitro HDR brachytherapy irradiation. *Applied Radiation and Isotopes*. Vol. 172:109666 (2021).
- [6] Y. Chen *et al.*, Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy, *Int J Nanomedicine*, 24;15:9407-9430, doi: 10.2147/IJN.S272902. PMID: 33262595; PMCID: PMC7699443, Nov (2020).
- [7] K. Haume *et al.*, Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review. *Cancer Nanotechnol*, 7(1):8, doi: 10.1186/s12645-016-0021-x. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27867425; PMCID: PMC5095165 (2016).
- [8] M. Laprise-Pelletier *et al.*, Gold Nanoparticles in Radiotherapy and Recent Progress in Nanobrachytherapy, *Adv. Healthcare Mater*, 7, 1701460, <https://doi.org/10.1002/adhm.201701460> (2018).
- [9] T. Gray *et al.*, A detailed experimental and Monte Carlo analysis of gold nanoparticle dose enhancement using 6 MV and 18 MV external beam energies in a macroscopic scale. *Applied Radiation and Isotopes*, 171, 109638. doi:10.1016/j.apradiso.2021.10963 (2021).
- [10] E. Vlastou *et al.*, Monte Carlo studies in Gold Nanoparticles enhanced radiotherapy: The impact of modelled parameters in dose enhancement. *Physica Medica*, 80, 57–64. doi:10.1016/j.ejmp.2020.09.022 (2020).
- [11] A.P. Klapproth *et al.*, Multi-scale Monte Carlo simulations of gold nanoparticle-induced DNA damages for kilovoltage X-ray irradiation in a xenograft mouse model using TOPAS-nBio. *Cancer Nano* 12, 27, <https://doi.org/10.1186/s12645-021-00099-3> (2021).
- [12] E. Lechtman *et al.*, A Monte Carlo-based model of gold nanoparticle radiosensitization accounting for increased radiobiological effectiveness, *Phys. Med. Biol.* 58 3075 (2013).
- [13] C. He *et al.*, Gold nanoparticle DNA damage in radiotherapy: A Monte Carlo study [J]. *AIMS Bioengineering*, 3(3): 352-361, doi: 10.3934/bioeng.2016.3.352 (2016).
- [14] J. C. L. Chow, Recent progress in Monte Carlo simulation on gold nanoparticle radiosensitization, *AIMS Biophysics*, 5(4): 231–244, doi: 10.3934/biophys.2018.4.231 (2018).
- [15] J. C. Roeske *et al.*, Characterization of the Theoretical Radiation Dose Enhancement from Nanoparticles, *Technology in Cancer Research and Treatment*, ISSN 1533-0346, Volume 6, Number 5, October (2007).



Semana Nacional de Engenharia Nuclear e da Energia e Ciências das Radiações – VI SENCIR
Belo Horizonte, 8 a 10 de novembro de 2022

- [16] J. M. Geraldo *et al.*, Nanopartículas de Ouro como agentes potencializadores da Radioterapia, *Radioterapia Mineira*, outubro (2016).
- [17] D. Pelowitz, MCNPX Users Manual Version 2.7.0, LA-CP-11-00438, Los Alamos National Laboratory, (2011).
- [18] J. Shultz, R. Faw, An MCNP primer, Department of Mechanical and Nuclear Engineering, Kansas State University, (2008).
- [19] R. S. Detwiler *et al.*, Compendium of Material Composition Data for Radiation Transport Modeling, Richland, WA: Pacific Northwest National Laboratory, 200-DMAMC-128170 - PNNL-15870, Rev. 2 (2021).
- [20] ICRP, Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations, Ann, ICRP 38 ed. ICRP Publication 107 (2008).
- [21] A. L. Schwarz *et al.*, MCNP/MCNPX Visual Editor Computer Code Manual, (2011).
- [22] J. M. GERALDO. Aumento da dose biológica efetiva com braquiterapia por alta taxa de dose na presença de nanopartículas de ouro: um estudo in vitro com células de carcinoma escamoso, Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais) - Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, CDTN/CNEN, Belo Horizonte (2022).