

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
ЕЛЕКТРОТЕХНИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Слободан М. Милутиновић

**МУЛТИВЕЛИЧИНСКЕ МОНТЕ КАРЛО  
СИМУЛАЦИЈЕ У ФОТОНСКОЈ  
РАДИОТЕРАПИЈИ ПОСПЕШЕНОЈ  
МЕТАЛНИМ НАНОЧЕСТИЦАМА**

докторска дисертација

Београд, 2023.



UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF ELECTRICAL ENGINEERING

Slobodan M. Milutinović

**MULTISCALE MONTE CARLO  
SIMULATIONS IN METAL NANOPARTICLE  
ENHANCED PHOTON RADIOTHERAPY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023.



**Ментор:**

**др Милош Вујисић**, ванредни професор  
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет

**Чланови комисије:**

**др Милош Вујисић**, ванредни професор  
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет

**др Слободан Петричевић**, редовни професор  
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет

**др Мила Пандуровић**, виши научни сарадник  
Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча”, Институт од националног значаја за Републику Србију

Датум одбране:

## Захвалница

Посебну захвалност дугујем ментору проф. др Милошу Вујисићу на пруженој помоћи током израде докторске дисертације, стручној подршци и слободи у научно-истраживачком раду, као и због одлично организованих и веома корисних курсева на свим нивоима студија.

Желим да се захвалим професорима др Јовану Цветићу и др Марку Мишићу зато што су ми уступили рачунарску опрему за спровођење нумеричких експеримената, уз посебну захвалност проф. Цветићу на пренетом знању током студирања.

Желим да изразим захвалност др Мили Пандуровић на вођству у оквиру пројекта „DARWIN: Dark Matter WIMP Search With Liquid Xenon”, којим ми је омогућила да усвојим значајна знања и тиме начинила битан подстицај мом академском развоју.

Захвалност дугујем колегама са ЕТФ-а из студентских дана, Института за нуклеарне науке „Винча” и Технолошко-металуршког факултета на стручном одржању и другарству. Моје радно искуство посебно је обогачено с два драгоцена познанства. Сматрам својом срећом што сам прве године радног века провео у канцеларији са др Татјаном Максин, једном заиста дивном и добром особом. На крају докторских студија – дежа ви, срећан сам да сарађујем и проводим време у пријатељским разговорима са проф. др Сашом Кочинцем. Дугујем им захвалност због пруженог разумевања и слободу у раду, али и одговорност да у свом раду инсистирам на исправним етичким ставовима.

Одлуку о свом научно-истраживачком усмерењу донео сам нешто раније, под утиском релативно кратког менторства и познанства с једним сјајним човеком и врхунским интелектуалцем, мр Миодрагом Милошевићем. Желим још једном да му захвалим на помоћи у изради мастер рада и несебично пруженом знању.

Тетка, колегиница, учитељица, потом и другарица. Осећам велику захвалност зато што сам сазревао у разговорима и другарству са својом тетком Олгицом Добријевић. Добро памтим: „дете, теби је мој телефон увек доступан”, данас као драгу одговорност.

Захвалан сам учитељу Радовану Бишевцу, разредним старешинама Станки Лешевић (књижевност), Душици Костовић (физика) и Мирјани Мићић (књижевност), наст. математике Миљојку Јанићијевићу, проф. математике др Љубомиру Чукићу и проф. социологије др Браниславу Узелцу. Захвалност дугујем и професорци Наташи Чалукловић на предлогу да дођем у Математичку гимназију и сјајно написаним средњошколским уџбеницима из физике.

Једно велико хвала и свим мени драгим особама, мојим другарима, учитељима (и оним неформалним) и рођацима који су ми својим познанством даровали радост, врлину и утеху.

Оним најдражима, члановима моје породице и кумовима, посветићу своју дисертацију.

## Посвета

„ова кућа нема крова, да у њу стане више снова”<sup>1</sup>

Мојим родитељима Владенки и Милији – најпоузданијем ослоњцу, сигурном уточишту и најзаслужнијим за то што сам данас у прилици да с носталгичним освртом на прошле дане завршим писање дисертације. Мама и тата, хвала вам за безусловну љубав, посвећеност, пожртвовање (неретко изван граница разумног), разумевање и слободу.

Свим прецима који су давним или не тако давним животима, суочавајући се са изазовима свога времена, успевали да теже доброти и мудрости. Ако сам нечему добром допринео, то је у многоме њиховом заслугом. Посебно, баби Достани Радосављевић и деди Андрији Милутиновић који су ме с радошћу дочекивали, с благословом испраћали, а својим животима подучавали.

Тетки Душици и течи Душану – једна лепа и дуга прича, коју ћу за ову прилику да сведем на три речи: моји други родитељи.

Мојој сестри Милици, браћи Урошу и Марку, због срећног детињства, другарства испуњеног љубављу и јер ме често подсети на речи епске песме: „благо мајци која те родила / и ујаку брату који те имаде / тешко свуда својега”.

Једном кумству које с разлогом траје и дивним кумовима Драгани, Зорану, Момчилу и Јовану.

Мојој животној сапутници Марији, сјајном бисерном изданку са ових простора који сам некако успут успео да покупим и свим срцем снажно заволим. Мојим ћеркицама Николини и Нађи, зато што се не обазире на законе физике и ни из чега стварају пуно радости, љубави и среће.

Поткомље, Косово и Метохија, 2023.

Слободан Милутиновић

---

<sup>1</sup>М. Кекин, песма „Кућа без крова”.





# МУЛТИВЕЛИЧИНСКЕ МОНТЕ КАРЛО СИМУЛАЦИЈЕ У ФОТОНСКОЈ РАДИОТЕРАПИЈИ ПОСПЕШЕНОЈ МЕТАЛНИМ НАНОЧЕСТИЦАМА

## САЖЕТАК

Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама (МНЧ) је перспективна техника за лечење рака. Радиосензибилизујући потенцијал МНЧ је предмет опсежних мултидисциплинарних истраживања, која током последње две деценије теже да искористе њихова јединствена својства. Значајан чинилац текућих истраживања су дозиметријски прорачуни засновани на Монте Карло (МК) симулацијама транспорта јонизујућег зрачења.

Истраживање у оквиру дисертације обухвата развој и примену три МК методе за дозиметријске прорачуне. Посебна пажња посвећена је нанодозиметријским симулацијама, централном аспекту мултивеличинског дозиметријског концепта. У првој МК студији нагласак је на испитивању разлика између симулација са хомогенизованом и структурираном репрезентацијом регије са уведеним МНЧ код прорачуна фактора повећања дозе у зависности од састава, величине и концентрације МНЧ. Симулације укључују напредне физичке моделе транспорта електрона, строго ограничене вредностима подесивих параметара. Друга МК студија проширује истраживање на испитивање утицаја облика МНЧ и локализације унутар ћелије на повећање дозе и унутарћелијску расподелу депоноване енергије. Мултивеличинска МК метода развијена у трећој студији надограђује претходно развијене методе, обезбеђујући да симулацијом буде обухваћена читава област од значаја за радиотерапијски третман уз детаљнији транспорт зрачења.

Дисертација даје допринос динамичном развоју фотонске радиотерапије поспешене МНЧ, кроз развијене МК методе које омогућавају истраживање образаца депонавања енергије у тумору на различитим просторним скалама и идентификовање оптималних особина МНЧ и примењених фотонских поља са становишта повећања терапеутског односа и повољног исхода радиотерапије, као и кроз резултате добијене применом ових нових метода.

**Кључне речи:** Монте Карло симулације, нанодозиметрија, мултивеличинска дозиметрија, *GEANT4*, *GEANT4-DNA*, фотонска радиотерапија, металне наночестице

**Научна област:** Електротехника и рачунарство

**Ужа научна област:** Нуклеарна техника



# MULTISCALE MONTE CARLO SIMULATIONS IN METAL NANOPARTICLE ENHANCED PHOTON RADIOTHERAPY

## ABSTRACT

Metal nanoparticle (MNP) enhanced photon radiotherapy is a promising technique for cancer treatment. For the past two decades, the radiosensitizing potential of MNPs has been the subject of extensive multidisciplinary research, which strives to utilize their unique properties. Dosimetric calculations based on Monte Carlo (MC) simulations of ionizing radiation transport are an important factor in ongoing investigations within this field.

The research in this dissertation includes the development and application of three MC methods for dosimetric calculations. Special attention is devoted to nanodosimetric simulations, which are the central aspect of the multiscale dosimetry concept. In the first MC study, the emphasis is on examining the difference between simulations with homogeneous and structured representations of the region loaded with MNPs, within calculations of the dose enhancement factor for various MNP compositions, sizes and concentrations. The simulations include advanced physics models of electron transport, with stringent limits imposed by adjustable parameters. The second MC study extends the investigation to include the effects of MNP shape and their intracellular localization on the enhancement and intracellular distribution of deposited energy. The multiscale MC method developed in the third study builds on the previously developed methods, providing more detailed radiation transport simulations that encompass the entire region of interest in a radiotherapy treatment.

The dissertation contributes to the progress of MNP-enhanced photon radiotherapy through the development of MC methods which enable the patterns of energy deposition in the tumor to be investigated at different spatial scales, and optimal properties of the MNPs and of the applied photon fields to be identified, with the end purpose of increasing the therapeutic ratio, as well as through the results obtained by applying these new methods.

**Key words:** Monte Carlo simulations, nanodosimetry, multiscale dosimetry, GEANT4, GEANT4-DNA, photon radiotherapy, metal nanoparticle

**Scientific field:** Electrical Engineering and Computer Science

**Scientific subfield:** Nuclear Engineering



# Садржај

<b>1</b>	<b>Увод</b>	<b>1</b>
1.1	Предмет и циљ истраживања . . . . .	1
1.2	Полазне хипотезе . . . . .	3
1.3	Научни допринос и опис садржаја дисертације . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака</b>	<b>7</b>
2.1	Рак - подаци о раку . . . . .	7
2.2	Типови третмана за лечења рака . . . . .	9
2.3	Радиотерапијски третмани за лечење рака . . . . .	13
2.3.1	Радиотерапија неутронима . . . . .	15
2.3.2	Радиотерапија електронским снопом . . . . .	18
2.3.3	Радиотерапија протонима . . . . .	19
2.3.4	Радиотерапија јонима . . . . .	22
2.3.5	Резиме . . . . .	23
2.4	Фотонска радиотерапија . . . . .	23
2.4.1	Ефекти јонизујућег зрачења . . . . .	23
2.4.2	Интеракције јонизујућег зрачења у фотонској радиотерапији . . . . .	25
2.4.3	Модалитети фотонске радиотерапије . . . . .	33
2.5	Металне наночестице као радиосензибилизатори у фотонској радиотерапији . . . . .	39
<b>3</b>	<b>Монте Карло прорачуни у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама</b>	<b>43</b>
3.1	Монте Карло симулације у преклиничким истраживањима . . . . .	44
3.2	Монте Карло кодови у преклиничким истраживањима . . . . .	46
3.2.1	<i>MCNP</i> . . . . .	49
3.2.2	<i>GEANT4</i> . . . . .	50
3.2.3	<i>GEANT4</i> фрејмворци . . . . .	51
3.2.4	<i>PENELOPE</i> . . . . .	52
3.2.5	<i>EGSnrc</i> . . . . .	52
3.2.6	<i>FLUKA</i> . . . . .	52
3.2.7	Монте Карло кодови специфичне намене . . . . .	53
3.3	Физички модели транспорта електрона у Монте Карло коду <i>GEANT4</i>	53
3.3.1	<i>GEANT4</i> стандардни модели . . . . .	55
3.3.2	<i>GEANT4</i> нискоенергетски <i>CH</i> модели . . . . .	57
3.3.3	<i>GEANT4</i> ДНК модели . . . . .	59
3.3.4	Релаксација електронског омотача у <i>GEANT4</i> алату . . . . .	62

<b>4</b>	<b>Корекција вредности фактора повећања дозе прорачунатих симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом</b>	<b>63</b>
4.1	Сажетак . . . . .	63
4.2	Увод . . . . .	64
4.3	Материјали и методе . . . . .	64
4.3.1	Коефицијент корекције . . . . .	66
4.3.2	Геометријски модел . . . . .	67
4.3.3	Извори зрачења . . . . .	69
4.3.4	Избор и прилагођавање физичких модела . . . . .	69
4.4	Резултати и дискусија . . . . .	71
4.5	Закључак . . . . .	80
<b>5</b>	<b>Утицај облика и унутарћелијске локализације AuНЧ на расподелу дозе у фотонској радиотерапији</b>	<b>83</b>
5.1	Сажетак . . . . .	83
5.2	Увод . . . . .	84
5.3	Методе и модели . . . . .	85
5.3.1	Облик наночестица . . . . .	86
5.3.2	Локализација наночестица . . . . .	88
5.3.3	Општи параметри симулације . . . . .	91
5.4	Резултати и дискусија . . . . .	91
5.4.1	Утицај облика наночестица . . . . .	92
5.4.2	Утицај локализације наночестица . . . . .	98
5.5	Закључак . . . . .	106
<b>6</b>	<b>Мултивеличинска Монте Карло метода за анализу утицаја металних наночестица</b>	<b>111</b>
6.1	Сажетак . . . . .	111
6.2	Увод . . . . .	112
6.3	Методе и модели . . . . .	112
6.3.1	Лечење рака коже . . . . .	112
6.3.2	Геометријски модел . . . . .	114
6.3.3	Материјали у геометријском моделу . . . . .	117
6.3.4	Физички модели . . . . .	118
6.3.5	Фотонски сноп и техника корекције несимулираног дела снопа . . . . .	122
6.3.6	Резултат симулација . . . . .	127
6.3.7	Квантификација доприноса уведених златних наночестица . . . . .	127
6.4	Резултати и дискусија . . . . .	130
6.4.1	Фактори преусмеравања фотона . . . . .	130
6.4.2	Квантитативна анализа радиотерапије поспешене златним наночестицама . . . . .	132
6.4.3	Алтернативна техника корекције на несимулиран део снопа . . . . .	135
6.4.4	Поређење <i>LQM</i> са <i>LEM</i> . . . . .	139
6.5	Закључак . . . . .	139
<b>7</b>	<b>Закључак</b>	<b>141</b>
	<b>Литература</b>	<b>145</b>







# Глава 1

## Увод

### 1.1 Предмет и циљ истраживања

Према подацима Светске здравствене организације [1, 2] и Републичког завода за статистику Републике Србије [3], рак је други водећи узрок смрти у свету и Републици Србији, а такође и водећи узрок превремене смрти у Србији и други водећи узрок превремене смрти у свету. Ради постизања ниже стопе смртности и побољшања квалитета живота пацијената који се суочавају са малигним обољењима, улажу се велики напори у развоју делотворнијих антитуморских терапија. Предмет истраживања докторске дисертације, осмишљене са идејом да се допринесе овим напорима, су мултивеличинске Монте Карло симулације физичких процеса интеракције зрачења са ткивом и наночестицама, као и на њима засноване нумеричке методе за анализу радиосензибилизације тумора металним наночестицама у фотонској радиотерапији.

Први случај успешне примене фотона у лечењу микроскопски потврђеног малигног обољења забележен је 1899. године [4], четири године након што је Рендген упознао јавност са открићем  $X$ -зрака. Упоредо са развојем фотонске радиотерапије почетком 20. века почиње развој брахитерапијских третмана, подстакнут првим открићима радиоактивних елемената и истраживањем радиоактивности [5, 6]. Три деценије касније почели су да се спроводе бројни експерименти о биолошким ефектима неутронског зрачења, који су водили до првих третмана онколошких пацијената неутронским снопом 1938. и 1939. године [7]. Алтернатива постојећим терапијским опцијама јавља се средином 20. века у виду теле-терапијске примене снопова наелектрисаних честица за лечење рака, од када се пажња усмерава и на примену електрона [8], протона [9], лаквих [10] и тешких јона [11]. Сазнања стечена у истраживањима о утицају јонизујућег зрачења на биолошке системе и континуирани развој технологија и процедура у радиотерапији, терапију зрачењем сврставају у ред најзначајнијих типова онколошких третмана, заједно са хирургијом и хемиотерапијом. Било самостално или у комбинацији са другим методама лечења, терапију зрачењем прими око 50% онколошких пацијената [12], при чему је удео фотонске радиотерапије у укупном броју радиотерапијских третмана близу 99% [13].

Металне наночестице (МНЧ) су препознате као обећавајући радиосензибилизатор фотонске радиотерапије. Прикладним обликовањем и функционализацијом постиже се да оне поприме јединствена физичка и хемијска својства, омогућавајући тиме селективну испоруку циљаној запремини, што може да буде и ћелијска подјединица попут једра [14, 15]. Захваљујући већем микроскопском пресеку за фотоелектрични ефекат и већој густини од ткива које их окружује, МНЧ могу повећати локално депоновање енергије посредством краткодметног секундарног зрачење које у њима производе фотони. Усмеравањем јонизујућег зрачења ка туморским ћелијама или унутарћелијским структурама на овај начин, циљаним биолошким метама могу да буду испоручене више дозе зрачења и може се ублажити његово нежељено дејство на здраво околно ткиво.

*In vivo* и *in vitro* истраживања која потврђују делотворност радиосензибилизације металним наночестицама, указују да поред физичке, битну улогу у процесу радиосензибилизације имају хемијска и биолошка компонента [16–19]. Међутим, механизми укључени у сваку од три фазе и ефекти њиховог дејства на исход радиотерапијског третмана нису довољно расветљени и предмет су актуелних истраживања. За успешно увођење фотонске радиотерапије поспешене металним наночестицама у клиничку праксу, потребно је стећи прецизнији увид у све релевантне механизме, почевши од физичких појава у основи радиосензибилизације.

Дозиметријски прорачуни засновани на Монте Карло (МК) симулацијама транспорта јонизујућег зрачења су важан чинилац текућих мултидисциплинарних преклиничких истраживања, која теже да искористе радиосензибилизујући потенцијал МНЧ и појасне механизме укључене у феномен радиосензибилизације. Они могу да узму у обзир комплексне факторе као што су геометрија и састав третираног подручја, особине уведених наночестица, дистрибуција МНЧ у региону од интереса, спектар упадног зрачења и физичке интеракције које могу да наступе током излагања зрачењу, те да обезбеде прорачун дозиметријских величина на различитим просторним скалама. Ови прорачуни могу да се поделе у две главне групе симулација: 1) симулације са хомогенизованом репрезентацијом, које моделују тумор са уведеним МНЧ као хомогену смешу ткива и метала [20, 21] и 2) симулације са структурираном репрезентацијом, које моделују МНЧ као засебне целине расподељене унутар запремине тумора [22–24]. С обзиром да је губитак депоноване енергије зрачења у самим МНЧ занемарен хомогенизованом репрезентацијом, прорачуни прве групе имају тенденцију да прецене дозу предату тумору. Дискретно представљање наночестица може да превазиђе овај проблем, али захтева оптимизацију управљања рачунарским ресурсима, што фазу моделовања чини знатно сложенијом, а време извршавања симулације много дужим чак и када је оптимизовано. Додатно, симулације са структурираном репрезентацијом су ограничене на анализу структура субмилиметарских или највише милиметарских димензија, што је мање од величине многих тумора.

За разумевање сложене узрочно-последичне везе између физичких механизма са једне и хемијско-биолошких механизма са друге стране, потребно је развити детаљније симулационе моделе високе верности за прорачун дозиметријских величина у различитим терапијским сценаријима. На то указују ограничен дomet закључака који следе из резултата постојећих дозиметријских студија и њихова извесна неслагања са исходима радиобиолошких експеримената [25–27]. Нови

симулациони модели требало би да одражавају природу и структуру интеракција јонизујућег зрачења које чине физичку фазу радиосензибилизације, што, с обзиром на величину радиосензитивних ћелијских структура и уведених наночестица, нанодозиметријским симулацијама додељује кључну улогу. Међутим, захтевност нанодозиметријског приступа на нивоу макроскопских регија упућује на употребу мултивеличинског дозиметријског концепта, који обухвата прорачуне дозе на различитим просторним скалама (макро-, микро- и/или наноскали) [28–31]. МК симулације спроведене за потребе докторске дисертације базиране су на пажљиво одабраним и прилагођеним моделима честичних интеракција. Због високе верности и прецизности, прорачуни који се спроводе МК симулацијама се често називају нумеричким експериментима.

Први циљ дисертације био је развој мултивеличинских МК симулационих метода за прорачун дозиметријских величина значајних у процени биолошког ефекта, с посебним фокусом на нанодозиметријским симулацијама – најзначајнијем аспекту мултивеличинског дозиметријског концепта – које ће одражавати утицај различитих карактера путања примарног и секундарног зрачења у фотонској радиотерапији. Циљ који се надовезује на претходни јесте развој нумеричких метода за испитивање и квантификовање разлика Монте Карло симулација са хомогенизованом и структурираном геометријском репрезентацијом региона од интереса код прорачуна фактора повећања дозе у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама.

## 1.2 Полазне хипотезе

Истраживачки рад у оквиру докторске дисертације полази од следећих хипотеза:

- Селективном применом металних наночестица у фотонској радиотерапији може да се модификује расподела апсорбоване дозе у тумору и околном ткиву, чиме се омогућава побољшање терапеутског односа.
- У циљу разумевања (карактеризације) биолошког одговора изазваног јонизујућим зрачењем неопходно је да се процене вредности дозиметријских величина на различитим скалама (макро, микро и нано дозиметрија), због чега постоји потреба за *мултивеличинским приступом* у анализи транспорта зрачења.
- Монте Карло симулације транспорта зрачења кроз средину могу да превазиђу ограничења експерименталне и аналитичке дозиметрије у достизању верније процене дозе са микрометарском и нанометарском резолуцијом, на молекуларном и унутарћелијском нивоу, захваљујући чему се може доћи и до прецизнијих прорачуна дозе на надћелијској скали тумора и околних здравих ткива.
- Варијацијом широког спектра параметара који одређују геометријску представу структура изложених зрачењу и физичке моделе транспорта примарног и секундарног зрачења у Монте Карло симулацијама, могуће је одредити оптималан скуп особина металних наночестица и услова озрачивања у терапији фотонским зрачењем, у погледу преноса енергије упадног снопа на тумор и околна ткива.

### 1.3 Научни допринос и опис садржаја дисертације

Докторска дисертација је заснована на три оригиналне Монте Карло студије. Резултати и закључци прва два истраживања приказана су кроз две научне публикације у категорији M22:

- [32] **S. Milutinović** and M. Vujisić, “Simulation-based correction of dose enhancement factor values in photon brachytherapy with metal nanoparticle targeting,” *Nuclear Science and Techniques*, vol. 31, no. 11, p. 114, Nov. 2020, doi: 10.1007/s41365-020-00820-8.
- [33] **S. Milutinović**, M. Pandurović, and M. Vujisić, “Influence of Gold Nanoparticle Shape and Single-Cell Localization on Energy Deposition Efficiency and Irradiation Specificity in Photon Radiotherapy,” *Nanomaterials and Nanotechnology*, vol. 2023, p. e9841614, Aug. 2023, doi: 10.1155/2023/9841614.

док су најважнији резултати и закључци трећег истраживања (видети главу 6) тренутно у припреми за публикавање.

Поред увода, дисертацију чине две прегледне главе, три главе засноване на оригиналним истраживањима и закључак.

У глави 2 сумирана су сазнања стечена током евалуације антитуморских терапија, с посебним фокусом на радиотерапијским третманима, спроведене за потребе дефинисања теме докторске дисертације у оквиру примена Монте Карло метода у области радиолошке онкологије. У прва два поглавља ове главе наведени су основни подаци о раку и антитуморским терапијама. У трећем поглављу пружен је концизан преглед актуелног статуса терапијске примене честичног зрачења, са циљем да се укаже на главне покретачке мотиве и изазове у њиховој примени. Будући да је фотонска радиотерапија доминантно заступљен вид радиотерапијског третмана и тема дисертације, представљена је засебно у четвртом поглављу, уз осврт на ефекте јонизујућег зрачења, фотонске и електронске интеракције. Пето поглавље посвећено је металним наночестицама као радиосензибилизатору фотонске терапије.

У првом поглављу главе 3 приказан је преглед литературе о дозиметријским преклиничким испитивањима радиосензибилизујућег потенцијала МНЧ, заснованим на МК симулацијама транспорта зрачења. Друга два поглавља написана су на основу евалуације доступних Монте Карло кодова за транспорт зрачења, спроведене ради утврђивања који од њих могу да одговоре на захтеве истраживања планираних у оквиру дисертације и сагледавања њихових домета. У другом поглављу су представљени евалуирани МК кодови који су најчешће коришћени у сродним истраживањима, са референцама на детаљну литературу. Софтверски алат *GEANT4*, који је препознат као најпогоднији за мултивеличинске симулације, представљен је и засебно у трећем поглављу, у оквиру ког је изложен преглед доступних физичких модела за електронске интеракције и упућено на детаљнију литературу.

Глава 4 је заснована на оригиналном научном раду [32]. Циљеви истраживања били су развој и примена нумеричке МК методе за утврђивање корекционих фактора у прорачунима фактора повећања дозе, којим се квантификује апсорпција секундарног зрачења унутар наночестица, што је појава занемарена симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом регије испуњене наночестицама. Реч је

о нанодозиметријској методи којом се симулира транспорт зрачења у микроскопском простору и која би у оквиру мултивеличинског симулационог концепта требало да омогући корекцију фактора повећања дозе за постојеће или нове резултате макроскопских симулација. Ова метода је детаљно представљена у трећем поглављу. Вредности коефицијента корекције за три врсте МНЧ (од злата, сребра и платине) и три брахитерапијска извора ( $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{Cs}$ ) приказане су у четвртном поглављу.

**Глава 5** је заснована на оригиналном научном раду [33]. Овим истраживањем, које се ослања на претходно (глава 4), настављен је развој и проширена примена нанодозиметријских симулација у контексту мултивеличинског концепта. Применом развијене методе испитана је ефикасност различито обликованих или локализованих АиНЧ са аспекта енергије депоноване у циљаној запремини, уз наглашавање утицаја облика и локализације независно од других тестираних утичућих фактора (енергије примењеног моноенергетског снопа, величине и концентрације наночестица), али ипак у спрези са њима. Ова метода и испитивани параметри детаљно су представљени у трећем поглављу. Резултати студије су приказани и продискутовани у четвртном поглављу.

**Глава 6** је заснована на оригиналном научном истраживању спроведеном у сарадњи са М. Вујисићем и Л. Рубињонијем. У овој глави је приказана вишефазна метода на бази мултивеличинских симулација, развијена током рада на дисертацији, која ће омогућити детаљну анализу утицаја увођења наночестица у регију од интереса на расподелу дозе на надћелијском и унутарћелијском нивоу код фотонске радиотерапије поспешене МНЧ. Метода је представљена на примеру прорачуна расподеле дозе са нанометарском прецизношћу у једру ћелија локализованог рака коже, ради процене радиосензибилизујућег потенцијала златних наночестица искључиво услед физичких механизма. Метода је детаљно описана у трећем поглављу ове главе. У четвртном поглављу приказани су резултати истраживања са дискусијом, у оквиру које је предложена алтернативна техника корекције на несимулиран део снопа. Применом алтернативне технике уместо технике која наменски усмерава фотоне поједностављује се мултивеличинска метода и скраћује се време потребно за анализу.

У **глави 7** изложен је закључак докторске дисертације са прегледом доприноса целокупног истраживања.



## Глава 2

# Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

Рак до данас остаје један од највећих медицинских проблема, али захваљући интензивним мултидисциплинарним истраживањима, технолошком напретку и иновацијама у медицини, постижу се помаци у развоју антитуморских терапија. Разумевање постојећих метода и њихових перспектива је темељни корак ка обликовању будућих стратегија у борби против ове болести и развоју иновативних терапијских решења. Радијациона онкологија, као грана медицине која се бави применом високоенергетског зрачења у лечењу рака, представља битну карику у широком спектру терапијских опција. Важан задатак током докторских студија био је дефинисање теме истраживања у оквиру радијационе онкологије, на основу ког настаје преглед о антитуморским терапијама са фокусом на радиотерапијске третмане написан у овој глави. Преглед је написан са циљем да пружи увид у тренутни статус ових метода у клиничкој пракси и размотри њихове предности и недостатке, те да понуди одговор на питање *зашто анализа фотонске радиотерапије поспешене металним наночестицама.*

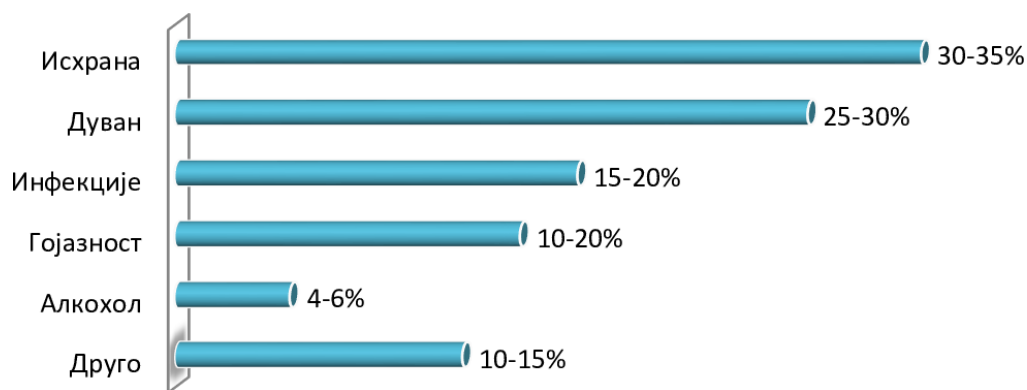
### 2.1 Рак - подаци о раку

Према Енциклопедији рака, рак је нерегулисана деоба ћелија која доводи до абнормалног повећања броја ћелија у одређеним органима [34]. У саопштењима Светске здравствене организације [1] и Републичког завода за статистику Републике Србије [3], ова болест је означена као други водећи узрок смрти у 2020. години, како у свету, тако и у Републици Србији, одмах иза болести система крвотока. Како је наведено, у Републици Србији је забележено 21,4 хиљаде смртних случајева чији је узрок рак, док је у свету тај број износио око 10,0 милиона на 19,3 милиона новооболелих. Прогнозе су такође неповољне, јер када се у обзир узму постојећи трендови, очекује се пораст броја особа оболелих од рака. Процењује се да ће број новооболелих од рака широм света на годишњем нивоу до 2040. године износити 28,4 милиона [1], те да ће до 2070. године порастати на 34 милиона [35].

Када са подручја статистике пажњу усмерите на могућност да Ви или Вама

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

драга особа болује од рака и на сагледавање ситуације која би могла да буде изазвана овом могућношћу, утисак о овој болести неретко постаје додатно туробан. Особа која болује од рака често се, заједно са својом породицом која неретко има главну улогу у процесу лечења, суочава са низом изазова (неретко и оним најтежим) [36–42]. Имајући на уму тежину проблема које може да узрокује ова болест, као значајно питање намеће се могућност превенције. Одговор нуди Светска здравствена организација својом анализом о превременим смртним исходима у 2019. години [2]. Наводи се да је рак водећи узрок превремених смртних исхода у 57 земаља (укључујући Србију), док је на светском нивоу други водећи узрок са око 4,6 милиона превремених смрти (од 20,4 милиона, колики је био укупни број превремених смрти у популацији од 30 до 70 година). Када се упореди број превремених смрти са укупним бројем смрти изазваних раком на светском нивоу, закључује се да је око половине смртних исхода могло да буде избегнуто. Наиме, иако је реч о генетском обољењу, процењује се да је допринос наслеђених генетских дефеката развоју свих типова рака свега 5 – 10%, а да је остатак у вези са генетским променама стеченим спонтаним догађајима или изложеношћу спољним факторима [43, 44]. Од спољних фактора по ризику за развој рака издвајају се неправилна исхрана, пушење цигарета, хроничне инфекције, недостатак физичке активности, гојазност, конзумирање алкохола, загађење животне средине, излагање јонизујућем и UV зрачењу (слика 1) [43, 45]. Процењује се да би избегавање ових ризика кроз усвајање здравих животних навика смањило број новооболелих за 40% [46]. Осим превенције, битну улогу у смањењу броја смртних случајева изазваних раком могло би да има подизање свести о важности редовних одлазака на превентивне лекарске прегледе. И поред проблема који прате рану детекцију рака, попут лажно позитивних резултата и несврсисходног лечења, наводи се да рана детекција рака у значајној мери доприноси повећању квалитета живота пацијената и могућности њиховог оздрављења [47].



Слика 1. Процент смрти изазваних раком који се могу довести у везу са различитим спољним факторима.

Велики проценат малигних обољења не може да буде избегнут мерама превенције, те захтева медицински третман. Први документовани покушаји у лечењу начињени су у Египту пре 3,5 хиљада година, где је рак третиран ножевима, каутеризацијом<sup>1</sup>, солима и пастом од арсена (тзв. „египатска маст”). Други древни

<sup>1</sup>Каутеризација рака је медицинска техника током које се тумор излаже топлоти, хемикалијама или електричној струји ради његовог уништења.



народи тог доба (Сумери, Кинези, Индијанци, Персијанци и Јевреји), користили су растворе и пасте од гвожђа, бакра, сумпора и живе, али су се пре свега ослањали на биљне лекове и чајеве. Хипократ (460. - 375. п. н. е.) и његови ученици су увели револуционарне идеје у Грчку медицину. Они су одбацили сујеверје као узрок рака и тврдили су да узрок треба тражити у природи. Површинске лезије лечене су лосионима и каутеризацијом, а дубоки тумори су сечени ножем или је спровођено палијативно збрињавање (што је посебан вид медицинске неге усмерен на уклањање симптома који настају услед тешких или неизлечивих болести, како би се побољшао квалитет живота пацијента). Римљани су прихватили грчка достигнућа у медицини и подстакли њен даљи развој, у оквиру ког су стечена значајна знања о раку и у оквиру ког су настали нови приступи у лечењу [48].

Постепен напредак у разумевању рака и његовом лечењу настављен је и у наредним вековима. До краја 19. века откривено је више типова рака и канцерогених материја, описано је мноштво терапија, отворане су болнице и медицинске школе, штампане су књиге, забележен је изванредан технолошки напредак и рођене су значајне медицинске дисциплине које се баве овом темом. До тада освојена и систематизована знања, заједно са постојећом инфраструктуром, послужила су као основа за почетак интензивних истраживања рака у 20. и 21. веку. У само три деценије од 1910. до 1940. године, у разумевању, дијагнози и лечењу рака остварен је већи напредак него у свим вековима раније заједно [49]. Уместо ретроспективе кроз преглед изабраних достигнућа у протеклих 130 година, читалац се упућује на серију чланака „*AACR centennial series*” коју је поводом стогодишњице постојања припремило Америчко удружење за истраживање рака (енгл. *American Association for Cancer Research*) [5, 50–57]. У чланцима је на систематичан и концизан начин представљена хроника прогреса, фактори који су утицали на развој, њихове импликације и будући правци у овој области.

## 2.2 Типови третмана за лечења рака

Са циљем да се унапреди лечење и повећа стопа излечења пацијената оболелих од рака, спроводе се бројна истраживања усмерена на развој ефикасних и иновативних онколошких решења. Разноврсност и комплексност механизма укључених у настанак и развој рака, разноврсност на генетском и фенотипском нивоу у оквиру појединачних тумора, непредвидљивост одговора на спољни наддражај и велики број различитих врста рака, наводе на потребу за мултидисциплинарним приступом у лечењу малигних обољења. Због тога данас може да се говори, не само о многобројним терапијама, већ и о низу различитих типова антитуморских терапија. Најзначајнији типови су наведени у наставку, уз подсећање да лечење онколошких пацијената ретко укључује само један терапијски приступ.

### Аблација тумора

Аблација тумора је минимално инвазивна процедура током које се тумор загрева (хипертермија), хлади (криоаблација) или се подвргава струји високог напона (неповратна електропорација) до цитотоксичног нивоа. Своју примену налази код

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

пацијената након неуспешног лечења хемио- или радиотерапијом, или код пацијената са неповољном прогнозом за хируршки третман [58]. Искуства из клиничке праксе указују на предности метода заснованих на хлађењу у односу на методе засноване на загревању, у погледу одговора на терапију и времена потребног за опоравак [59].

### **Антиангиогена терапија**

Да би задовољили појачану потребу за нутријентима и кисеоником, ћелије рака кроз процес ангиогенезе формирају густу мрежу крвних судова. Антиангиогена терапија је дуго коришћен метод за лечење канцера са циљем да се прекине или ограничи снабдевање ћелија рака кроз смањење његове васкуларне мреже и избегавање стварања нових крвних судова. Неуспешна примена ове терапије се пре свега доводи у везу са недовољним познавањем механизма неоангиогенезе рака и са смањеном испоруком лекова раку због смањеног дотока крви у ћелије рака [60].

### **Генска терапија**

Генска терапија настоји да увођењем терапеутских нуклеинских киселина у ћелије рака или ћелије имунолошког система изазове смрт ћелија рака, успори његов раст или стимулише имунолошки одговор пацијента. Ово може да се постигне поправком или заменом мутираних гена, сузбијањем транскрипције и транслације код гена са абнормалном експресијом, увођењем ензима за конвертовање пролекова, увођењем генетски модификованих онколитичких вируса и генетском модификацијом имунолошког система [61]. И поред успеха у преклиничким истраживањима, генска терапија се суочила са неуспесима у клиничкој пракси оличеним у непосредним и одложеним штетним ефектима, који су допринели знатним компликацијама и смрти пацијената [62].

### **Имунотерапија**

Тумори развијају различите механизме како би избегли одговор имунолошког система. Имунотерапијски третман настоји да превазиђе овај проблем стимулацијом различитих типова имунолошких ћелија да отпочну или појачају механизме одбране од тумора, са тежњом да имунолошки одговор у што мањој мери ремети нормално функционисање организма. Имунотерапија се базира на идентификацији специфичних генетских карактеристика ћелија тумора и усмеравању имунолошког одговора на ћелије са датим карактеристикама. Упркос континуираном напретку у овој области, имуноонкологија је још увек у повоју, са бројним изазовима и препрекама које тек треба да се превазиђу [63].

### **Интервентна онкологија**

Интервентна онкологија користи технике медицинског сликања током третмана са циљем да се спроведе минимално инвазивно лечење рака. Технике интервентне онкологије подсећају на основне концепте класичних онколошких третмана, модификовани захтевима за минимално инвазиван приступ у лечењу. У

неким клиничким ситуацијама исходи лечења малигних тумора техникама интервентне онкологије су упоредиви или чак супериорни у односу на хирургију, радиотерапију и хемиотерапију [64]. Даљи искорак у овој области очекује се након адекватне имплементације метода вештачке интелигенције у клиничкој пракси. Имплементација ових метода би могла да унапреди технике интрапроцедуралног позиционирања, предвиђање исхода лечења и дијагностичке могућности [65].

### **Радиотерапија**

Радиотерапија је процедура за лечење тумора коришћењем јонизујућег зрачења. Зрачење се усмерава ка тумору са циљем да се ћелији тумора испоручи енергија потребна да доведе до смрти ћелије тумора и да се притом минимизирају оштећења у околном ткиву. У том смислу, најзначајније су интеракције зрачења које доводе до оштећења ДНК, директно или индиректно стварањем слободних радикала. Радиотерапија се користи за третирање локализованих тумора, ослањањем на чињеницу да су ћелије многих канцера осетљивије на јонизујуће зрачење од нормалних ћелија.

### **Трансплантација матичних ћелија**

У многим хематолошким малигним болестима може да се нађе мали удео малигних ћелија које поседују особине нормалних хематопоетских матичних ћелија. Ове малигне матичне ћелије, за разлику од осталих малигних ћелија у раку, не карактеришу интензиван раст и брза деоба, те су у значајној мери неосетљиве на радио- и нарочито хемиотерапију. Иако интензивна радио- или хемиотерапија може готово потпуно да уништи рак (али и да значајно оштети нормалне матичне ћелије и имунолошки систем пацијента), преживеле малигне матичне ћелије узрокују његов нови раст. Током припрема за трансплантацију матичних ћелија, неке малигне матичне ћелије могу да преживе чак и смртоносне дозе. Трансплантацијом здравих хематопоетских матичних ћелија могуће је обновити њихов број у пацијенту, а оне својом имунолошком активношћу потом могу да елиминишу преостале малигне матичне ћелије. Овај радиотерапијски модалитет најчешће се користи код лечења хематолошких и лимфоидних карцинома [66, 67].

### **Фотодинамичка терапија**

Фотодинамичка терапија је метода за дијагнозу и лечење тумора, која користи специфичне таласне дужине светлости за активизацију циљано уведених фотосензибилизатора. Путем фотохемијских реакција директно са кисеоником у основном стању или путем реакција са унутарћелијским супстратима, активирани фотосензибилизатори могу да изазову формирање кисеоничних слободних радикала. Висока концентрација кисеоничних слободних радикала даље може да доведе до смрти ћелија рака. Активирани фотосензибилизатори такође могу да произведу серију физиолошких реакција које воде до оштећења крвних судова рака или до покретања имунолошког одговора организма. И поред све већих искорака фотодинамичке терапије, потребно је превазићи велика ограничења да би ова стратегија постала значајан чинилац у лечењу рака [68].

### Хемиотерапија

Хемиотерапија је процедура за лечење рака употребом цитотоксичних лекова. Реч је о системском третману (када цитостатици неселективно делују на ћелије у читавом телу) или ређе регионалном третману (када су цитостатици усмерени на одређено подручје), који се користи за сузбијање метастатичких ћелија тумора. Цитостатици доприносе поремећајима у ћелијском циклусу кроз интеракције са делом ћелије, попут ДНК, РНК, мембране, топоизомеразе и микротубуле, или ређе дејством на аминокиселину аспарагин. На цитостатике су посебно осетљиве ћелије које се брзо деле, без обзира да ли је реч о ћелијама тумора или здравог ткива, што додатно умањује специфичност оваквог третмана. Са циљем превазилажења отпорности туморских ћелија, пацијент се често истовремено излаже дејству више цитостатика [69].

### Хируршко лечење

Циљ хируршког захвата је уклањање рака или бар једног његовог дела. Технолошки напредак омогућио је развој бројних хируршких техника до нивоа рутинске примене, чиме је минимизиран утицај хируршких захвата на квалитет живота пацијената, па је хирургија први избор за лечење већине малигних тумора и најчешће коришћен начин лечења [70, 71].

### Хормонска терапија

Хормони могу да подстичу или успоравају развој тумора. Хормонска терапија тежи да кроз утицај на ендокрини систем сузбије производњу хормона укључених у карценогенезу или да ограничи њихово дејство. С друге стране, у случају недостатка неких хормона, њиховим увођењем може да се успори раст тумора. Хормонска терапија се превасходно користи за лечење рака простате и рака дојке, често као ађувантна терапија.

Кроз многобројна истраживања о утицају јонизујућег зрачења на човека и развој многобројних модалитета лечења, терапија зрачењем се устоличава као једна од основних метода за лечење малигних тумора. Радиотерапија данас, заједно са хирургијом и хемиотерапијом, представља кључни чинилац модерне антитуморске терапије. Самостално или у комбинацији са другим терапијским методама, терапији зрачењем се подвргне око 50% онколошких пацијената, при чему се процењује да овај вид терапије учествује са само 5% у укупним трошковима за лечење рака [12, 72]. Нешто већи број пацијената прими хемиотерапију (око 57%) [73], док се хируршком третману подвргава око 80% онколошких пацијената [70]. Други терапијски модалитети у лечењу рака су знатно мање заступљени, али се по свом значају издвајају имунотерапија и интервентна онкологија. Постоје индиције да би имунотерапија у комбинацији са хируршком интервенцијом, хемио- или радиотерапијом могла да буде од користи знатном броју пацијената [74, 75]. Успеси у имунотерапији су за сада ограничени само на *in vivo* истраживања и то на мали број пацијената, често праћени озбиљним nusпојавама. Технике интервентне онкологије су, за разлику од имунотерапије, јасно доказали своју ефикасност код контроле различитих типова локализованих малигнитета уз благе nusпојаве [64].

Вредно је поменути да око 40% пацијената оболелих од рака на подручју Европе, Северне Америке и Аустралије приступи и алтернативним начинима лечења [76].

## 2.3 Радиотерапијски третмани за лечење рака

Примена јонизујућег зрачења у лечењу рака почиње фотонском радиотерапијом, непосредно након Рендгеновог открића  $X$ -зрака. Датум који се наводи као рођендан радиотерапије је 29. јануар 1896. године, када су  $X$ -зраци употребљени за лечење рака дојке, само два месеца након што је Рендген упознао јавност са својим открићем [77]. Непознавање механизма и последица интеракције новооткривеног зрачења са ткивом сасвим сигурно је условљавало да добробит од примене  $X$ -зрака у терапијске сврхе буде најчешће недостижна и праћена бројним нежељеним ефектима. Ипак, већ 1899. године забележен је први успешан третман микроскопски потврђеног малигног обољења [4]. Узнапредовали рак коже на образу пацијента излаган је  $X$ -зрацима, што је довело до његовог брзог опоравка. 1900. године  $X$ -зраци су своје место пронашли и у палијативном збрињавању пацијената оболелих од болних тумора [5].

Последње године 19. века обележило је и откриће радиоактивности, још једног феномена од изузетног значаја за потоњи развој радиотерапијских третмана. Проучавајући могућност емисије  $X$ -зрака путем флуоресценције из уранијумовог минерала, Бекерел је током 1897. године по први пут описао спонтану емисију зрачења из језгра атома. Пет година касније Радерфорд и Соди су експериментално показали да се емисија зрачења одиграва уз спонтану трансформацију једног атома у други и утврдили да активност радиоизотопа опада по експоненцијалном закону. Супружници Марија и Пјер Кири 1898. године су утврдили да својство радиоактивности поред уранијума поседују и други елементи: торијум, полонијум и радијум. Због изражене радиоактивности од посебног значаја био је радијум, који је убрзо постао значајан чинилац у онкологији [78]. Већ првих година 20. века са применом радијума отпочели су и брахитерапијски третмани малигнух обољења [5, 6].

У то време је владала извесна фасцинација  $X$ -зрацима која је водила до њихове прекомерне примене, па је брзо постало очигледно да могу штетно да утичу на здравље човека. У само две деценије од открића закључено је да излагање  $X$ -зрацима може, између осталог, да узрокује стерилитет, озбиљне болести костију и рак. Са друге стране, опасност од радијума је препозната знатно касније, тек половином двадесетих година прошлог века. На ову опасност први је указао патолог Харисон Мартланд, који је закључио да излагање ткива радијуму може да изазове смрт од рака костију и других болести. Рана сазнања о штетном дејству јонизујућег зрачења су подстакла да се пажња истраживача и лекара усмери и на заштиту од непотребног или прекомерног излагања зрачењу. Немачко друштво за рендген (енгл. *German Roentgen Society*) 1913. године издало је смернице за заштиту медицинских радника од  $X$ -зрака, а наредних година упутства о заштити од зрачења припремиле су и друге међународне организације. Двадесетих и тридесетих година прошлог века начињени су важни кораци у успостављању заштите од зрачења као једног од кључних концепата радиотерапијског

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

третмана. Између осталих издвајају се: напори ради утврђивања граница адекватне изложености зрачењу, оснивање Међународног саветодавног комитета за заштиту од рендгенских зрака и радијума (енгл. *International Advisory Committee on X-Ray and Radium Protection*), који је претеча Међународне комисије за радиолошку заштиту (енгл. *International Commission on Radiological Protection*), почетак стандардизованог мерења зрачења кроз усвајање мерне јединице рендген и развој поузданих метода за квантификовање излагања зрачењу [79, 80].

Рани радиотерапијски третмани су углавном спровођени једнократно, када би целокупна доза била испоручена пацијенту током само једног озрачивања, а знатно ређе би пацијент био подвргнут третману у више раздвојених озрачивања (фракција). Ови други третмани су створили основу за првобитни развој концепта фракционисане радиотерапије, који је први применио Кутар двадесетих година прошлог века [5]. Кутар је успео да излечи пацијенте са различитим малигнитетима главе и врата, излагањем пацијената  $X$ -зрацима у фракцијама током неколико недеља.

Тридесете године прошлог века биле су значајне и због открића неутрона и његове примене у терапијске сврхе, али и због открића вештачке радиоактивности. Третману пацијента оболелог од рака неутронским снопом, захваљујући пређашњим сазнањима о негативним ефектима јонизујућег зрачења, претходио је значајан број биолошких експеримената. Намера је била да се истраже биолошки ефекти изазвани неутронима и упореде са ефектима изазваним  $X$ -зрацима. Како ови експерименти нису пружили јасне доказе у корист једног од два приступа, од септембра 1938. до јуна 1939. године, неутронским снопом била су озрачена 24 онколошка пацијента. За све пацијенте сматрано је да нису могли да буду излечени другим познатим методама [7]. Вештачка радиоактивност откривена је 1934. године, када су Ирена и Фредерик Жолио-Кири показали да је бомбардовањем стабилних језгара могуће креирати радиоизотопе [81]. Ове узбудљиве новости подстакле су низ истраживања која су три године касније довела до открића технецијума [82]. Развој нуклеарне физике за потребе Другог светског рата и пратећи технолошки развој водили су до открића бројних радиоизотопа и до стварања услова за производњу погодних радиоизотопа у количинама довољним за медицинску примену [83].

У другој половини 20. века, алтернатива фотонској и неутронској радиотерапији јавила се у виду примене снопа наелектрисаних честица за лечење тумора. Педесетих година отпочели су третмани онколошких болесника високоенергетским електронским сноповима [8], иза којих следе клиничке студије о могућностима примена протона и деутерона 1954. и јона хелијума 1957. године [9, 10]. Иако је примена тешких јона у третману онколошких пацијената предложена 1946. године, исте године када је предложена и примена протона, студије које истражују учинковитост лечења пацијената тешким јонима почињу знатно касније [84]. У оквиру истраживања спроведеног у Лабораторији Лоренс Беркли Универзитета Калифорнија (енгл. *University of California Lawrence Berkeley Laboratory*), 80 пацијената је у периоду од 1977. до 1982. године било озрачено јонима угљеника, неона или аргона [11].

Велики напор и средства који се улажу у континуирани развој технологија и процедура у радиотерапији доводе до повољнијег терапеутског односа, дефинисаног као однос вероватноће контроле тумора и вероватноће компликација у

здравом ткиву [85]. Данас многе терапијске и дијагностичке примене јонизујућег зрачења у медицини припадају групи рутинских процедура, а само јонизујуће зрачење се сврстава међу медикаменте са највише и најдетаљније истраженим дејством на здравље човека. Међутим, иако терапију зрачењем карактерише релативно висока стопа излечења, онколошка примена радиотерапије у великој мери остаје ограничена могућом штетом коју јонизујуће зрачење наноси здравом околном ткиву. Последњих година посебно је актуелно питање на који начин и уз колике трошкове је могуће даље унапредити терапеутски однос. Знатан део напора у оквиру докторских студија уложен је са тежњом да се осмисле и спроведу истраживања чији би резултати помогли да се одговори на ово питање.

У наставку поглавља дат је кратак преглед тренутног статуса терапијске примене честичног зрачења, са циљем да се укаже на главне покретачке мотиве и изазове у њиховој примени. Фотонска радиотерапија као најчешће заступљен радиотерапијски третман и тема ове дисертације, представљена је у засебном поглављу.

### 2.3.1 Радиотерапија неутронима

Неутрони су електрично неутралне честице, те попут фотона (и другог индиректно јонизујућег зрачења), ређе интерагују са материјом због чега прелазе веће раздаљине од наелектрисаних честица. Ипак, код анализе транспорта честица у радиотерапијском третману, детаљан опис транспорта неутрона кроз материју захтева највећу количину информација о интеракцијама. Комплексност и бројност интеракција неутрона са атомским језгром за истраживаче представља велики изазов, али и могућност за развој нових терапијских третмана. Неутрони могу да претрпе еластично или нееластично расејање, или могу да буду апсорбовани. У случају апсорпције, атомско језгро се трансформише у ново атомско језгро или се подели на више њих, а исход апсорпције је и емисија секундарног зрачења попут фотона, неутрона, електрона, протона, деутерона или  $\alpha$ -честице. Издвајају се три модалитета лечења: радиотерапија спољашњим снопом брзих неутрона (терапија брзим неутронима), терапија захватом неутрона и брахитерапија са затвореним извором калифорнијума-252.

#### Терапија брзим неутронима

Брзи неутрони у интеракцијама са молекулима ткива највећи део енергије предају у процесу расејања неутрона. Узмакла језгра (пре свега протони, али у значајној мери и језгра угљеника, азота и кисеоника), које често<sup>2</sup> карактерише висок линеарни пренос енергије *LET* (енгл. *linear energy transfer*), потом наносе штету ћелији. Како су ДНК лезије код ћелија изложеним зрачењу високог *LET* превасходно изазване директним дејством овог зрачења, концентрација кисеоника мало утиче на ефекат зрачења. Наиме, утицај кисеоника на повећану радиосензитивност ћелија огледа се у поспешивању хемијских реакција са слободним радикалима, што води значајнијим оштећењима ДНК молекула у хемијској фази (погледати 2.4.1). Индиректно дејство зрачења путем слободних радикала карактеристично је за зрачење ниског *LET*, па су хипоксичне ћелије тумора (слабо

<sup>2</sup>Протони енергија већих од 4 MeV, сврставају се у зрачење са ниским *LET*.

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

снабдевене кисеоником) мање осетљиве на зрачење ниског  $LET$  (какво су фотони, електрони и високоенергетски протони). Поменут механизам депоновања енергије код брзих неутрона превазилази овај проблем, те би неутронски снопови могли да буду погодни за лечење хипоксичних тумора.

Примену брзих неутрона у лечењу рака, историјски гледано, можемо да сместимо у три периода. Централно место у првом периоду припада истраживању Роберта Стоуна и његових сарадника. Они су од 1938. до 1943. године неутронском снопу изложили 250 пацијената (сви осим једног су били терминално оболели). Своје истраживање су завршили 1948. године анализом учинковитости ових третмана, са закључком да неколико добрих резултата не може да надомести веома штетне касније ефекте неутронског зрачења. Ипак, због наговештаја да би за хипоксичне ћелије неутронско зрачење могло да буде бољи избор од фотонског, већ педесетих година се рађа ново интересовање за примену брзих неутрона. Оно је било оснажено мишљу да су лоши резултати које је добио Стоун последица неразумевања радијационе биологије. Од шездесетих па до краја осамдесетих година траје период ентузијазма истраживача за терапију брзим неутронима, што је довело до изградње двадесет осам постројења која су се користила за неутронску радиотерапију [7]. У том периоду, терапији брзим неутронима било је изложено више од 12 хиљада пацијената, од којих је само 1400 учествовало у 25 рандомизованих клиничких испитивања. Резултати рандомизованих клиничких истраживања су показали да се већина малигних обољења ефикасније лечи фотонима него брзим неутронима. Осим тога, нису понуђени докази који говоре у прилог селективне употребе брзих неутрона уместо фотона за лечење одређених типова рака [86]. Разочаравајући резултати су увод у период све мање заинтересованости онколошке заједнице за радиотерапију брзим неутронима, који траје до данас. Заједно са падом интересовања опада и број активних постројења за терапију брзим неутронима. Већ до 1992. године број постројења се смањио за 25%, да би их до 2011. у свету остало свега седам. 2015. године број активних постројења се свео на четири, док се тренутно у функцији налази можда једно или два постројења [87]. До данас овај вид терапије није оправдао уложен труд и средства [88]. Као главни разлози издвајају се: неселективност код излагања брзим неутронима, сложена зависност релативне биолошке ефикасности ( $RBE$ ) од низа фактора и штетни одложени ефекти лечења.

### Терапија захватом неутрона

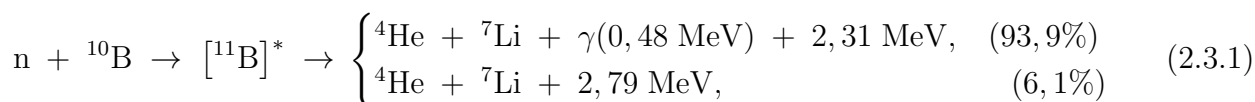
Терапија захватом неутрона је процес који настоји да кроз циљану доставу стабилног изотопа (тј. нуклида) на ком је апсорпција термалних неутрона високо вероватна, фаворизује предају енергије јонизујућег зрачења ћелијама тумора. Постоји свега неколико стабилних изотопа чији је микроскопски пресек<sup>3</sup> за захват неутрона довољно висок да би могли да буду разматрани као кандидати [89], а само три су препозната као релевантни за терапијску примену. Први је

<sup>3</sup>Микроскопски пресек представља вероватноћу да ће наступити одређена интеракција између две честице: упадне честице (пројектила) и центра расејања (мете). Интеракција је у потпуности описана познавањем диференцијалних микроскопских пресека, тј. расподеле вредности микроскопског пресека по енергији упадне честице и по просторном углу. Концепт диференцијалног микроскопског пресека квантификује ефекат центра расејања на упадну честицу, пружајући информације о њеној енергији и правцу кретања након интеракције.



$^{10}\text{B}$ , који се у оквиру терапије захватом неутрона користи у неколико светских клиника [90]. Друга два су изотопи гадолинијума  $^{157}\text{Gd}$  и  $^{155}\text{Gd}$ , који и поред вишедеценијских напора усмерених ка производњи средстава (једињења) за њихову испоруку тумору нису погодни за клиничку примену. Међутим, како су технике терапије захватом неутрона за лечење рака засноване на гадолинијуму препознате као обећавајуће, интензивна истраживања са циљем да се омогући производња адекватних средстава за доставу  $\text{Gd}$  тумору и даље трају [91].

Терапија захватом неутрона на бази бора се заснива на апсорпцији термалних неутрона изотопом  $^{10}\text{B}$ , која доводи до стварања јона литијума и  $\alpha$ -честице:



Ови јони своју кинетичку енергију потом депонују дуж путање дуге око  $10 \mu\text{m}$ , што је дужина која је блиска величини просечне људске ћелије. Селективном акумулацијом  $^{10}\text{B}$  у малигним ћелијама и потоњим озрачивањем термалним неутронима енергија зрачења депонује се само у ћелијама рака. Ипак, нити једно средство за селективну доставу бора од многих предложених и испитаних решења у претходних 50 година, колико трају истраживања на њиховом развоју, не испуњава у довољној мери критеријуме потребне за успешну примену терапије захватом неутрона на бази бора. Најзначајнији искораци су начињени синтезом једињења борфенилаланин (*BPA*, енгл. *boronophenylalanine*) 1958. и натријум борокаптата (*BSH*, енгл. *sodium borocaptate*) 1964. године, који до данас остају једина два лека у клиничкој употреби [92].

Успешна примена терапије захватом неутрона на бази бора условљена је и применом пожељног неутронског флукса. У вези са тим, Међународна агенција за атомску енергију (*IAEA*, енгл. *International Atomic Energy Agency*) прописала је низ захтева које треба да испуне неутронски извори, који се односе на аспекте радијационе сигурности ових постројења, ефикасност и безбедност третмана. До 2020. године изграђено је три линеарна акцелератора (линака) који могу да произведу снопове епитермалних неутрона у складу са *IAEA* прописима. Текући развој и производња линака би, у случају успешних клиничких испитивања средстава за доставу бора, могли да реше проблем доступности овог вида терапије у блиској будућности [90].

У досадашњим клиничким студијама испитивана је могућност примене терапије захватом неутрона на бази бора за лечење десетак типова тумора, са највећим бројем пацијената укључених у испитивање ефеката лечење мултиформног глиобластома, малигног менингеома, рака главе и врата. Резултати из ових студија указују на могућу повољну примену терапије захватом неутрона на бази бора и потребу за новим студијама да би се установила улога ове радиотерапијске технике у клиничкој пракси [93].

### Неутронска брахитерапија

За неутронску брахитерапију од значаја је радиоизотоп калифорнијум-252. Овај радионуклид у 96,9% случајева распада се путем  $\alpha$ -распада, а у преосталих 3,1% путем спонтане фисије емитујући неутроне средње енергије 2,14 MeV. Са циљем

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

да се  $\alpha$ -зрачење и фисиони фрагменти елиминишу из неутронског спектра,  $^{252}\text{Cf}$  се пакује у погодну капсулу.

Како се извор зрачења поставља у близини тумора, очекивано је да ће предности зрачења високог  $LET$  моћи да се искористе у третману локалних тумора са великим уделом хипоксичних ћелија и/или спорорастућих ћелија, као и код пребрзо растућих тумора. Иако су ове особине специфичне за велики број типова тумора, само мали број пацијената је имао јасну корист од овог вида терапије [94].

Брахитерапија помоћу  $^{252}\text{Cf}$  најчешће се примењује за лечење рака грлића материце, где постоје јасни докази о њеној ефикасности, безбедности и предностима у односу на друге видове радиотерапија [94–96]. Клиничка студија о могућности примене  $^{252}\text{Cf}$  брахитерапијског извора за лечење рака једњака, спроведена у Кини од 2001. до 2012, показала је предност примене овог третмана у комбинацији са фотонском телетерапијом (радиотерапија спољашњим снопом зрачења) за различите стадијуме болести [97].

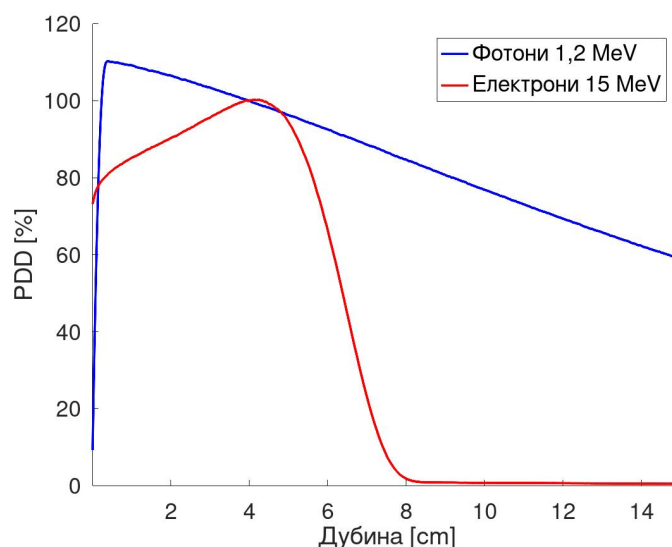
### 2.3.2 Радиотерапија електронским снопом

Електрони су директно јонизујуће зрачење ниског  $LET$ . Упадни снап електрона врши јонизацију средине кроз коју путује пре свега путем кулоновских интеракција са атомским електронима. Последица ових интеракција је прилично униформна расподела дозе дуж правца простирања снопа, са наглим падом дозе на крају путање снопа. Са аспекта терапијске примене издваја се, као друга по значају, интеракција емисије закочног зрачења. Како се повећава енергија електрона, тако се повећава и удео интеракције емисије закочног зрачења у укупним енергетским губицима електрона, па са повећањем енергије снопа расте утицај закочног зрачења на расподелу дозе. Овај утицај се огледа у бочном и дубинском расипању дозе, посебно уочљивом у блажем паду дозе на крају путање снопа. Знатан ниво униформности апсорбоване дозе у ткивима, како дуж простирања снопа тако и бочно, остварује се за електронске снопове чије су енергије до око 20 MeV. Електронски снопови ових енергија, сходно малом домету, примарно су погодни за третман тумора на дубинама до 6 cm и препознати су као комплементарна терапија фотонској радиотерапији [8]. На слици 2 су приказани профили процентуалне дубинске дозе  $PDD$ , тј. графици зависности нормализоване дозе у односу на дозу на референтној дубини дуж централне осе снопа.

Радиотерапија електронским снопом, локално или озрачивањем целе коже ( $TSEBT$ , енгл. *total skin electron beam therapy*), је најчешће пожељан вид терапије за лечење свих стадијума фунгоидне микозе [98].  $TSEBT$  је техника која користи нискоенергетске електроне са циљем да обезбеди униформну расподелу дозе на целој кожи. Развој линака, процедура доставе зрачења и дозиметријског мониторинга чини да се униформност дозе рутински постиже [99]. Локално озрачивање је од интереса за третирање тешко доступних позиција.

Многи типови рака лече се методама интраоперативне електронске радиотерапије ( $IOeRT$ , енгл. *intraoperative electron radiotherapy*), најчешће у комбинацији са конвенционалном радиотерапијом. Овај вид терапије се примењује током хируршке интервенције када се очекује да хирушка процедура неће да доведе до уклањања целокупног тумора. Тумору и његовој непосредној близини (до 1 cm)

једнократно се испоручује висока доза, док се озрачивање здравог околног ткива максимално ограничава. Примена *IOeRT* може да доноси јасну корист код лечења локално узнатредовалог или рекурентног рака ректума, рака дојке и ретроперитонеалних саркома [100].



**Слика 2.** Профили процентуалне дубинске дозе у воденом фантому прорачунати у *GEANT4* симулацији за фотонски сноп енергије 1,2 MeV и електронски сноп енергије 15 MeV. Графици су нормализовани у односу на дозу на референтној дубини од 4 cm.

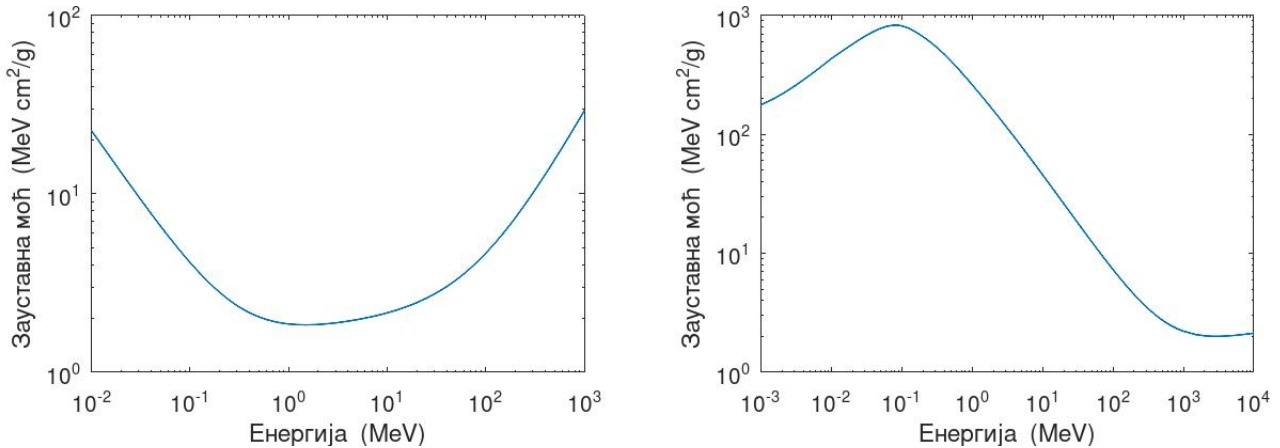
Мада је последњих тридесетак година приметан пад интересовања за развој радиотерапије електронским снопом, оно без прекида траје до данас. Треба указати на тежње истраживача који настоје да унапреде терапију електронским снопом и тиме отклоне препреке ка њеној значајнијој улози у лечењу ангиосаркома лобање [101] и метастаза у мозгу [102].

### 2.3.3 Радиотерапија протонима

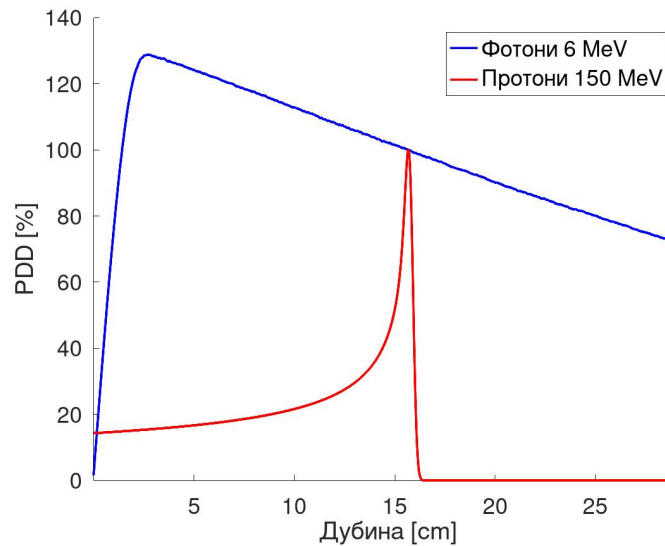
Упадни сноп протона највећи део енергије при транспорту кроз ткиво губи, попут електронског снопа, путем кулоновских интеракција са атомским електронима. Како је маса протона 1836 пута већа од масе електрона, протон у једном оваквом судару изгуби само мали део кинетичке енергије и као последица веома малих углова расејања претежно се креће дуж почетног правца. Велика разлика у маси протона и електрона узрок је разликама и код других интеракција са атомима ткива. Протони, супротно од електрона, могу значајан део енергије да изгубе у еластичним сударима са атомским језгрима, док су њихови енергетски губици путем закочног зрачења занемарљиви. Додатно, зависности зауставне моћи електрона и протона од енергије имају супротне трендове у енергетским опсезима релевантним за њихову терапијску примену. Зауставна моћ електрона на вишим енергијама (изнад 2 – 3 MeV) расте са енергијом, док вредност зауставне моћи протона у MeV-ском опсегу опада са порастом енергије протона (слика 3). Набројане разлике узрокују другачији карактер расподеле дозе у ткиву код примене протонског снопа у односу на електронски. Са дубином продирања протонског снопа благо се повећава доза предата ткиву, да би у уском

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

опсегу дубина пред крај путање дошло до наглог повећања дозе (тзв. Брагов пик), након ког следи њен оштар пад на самом крају путање (слика 4). Повећање дозе је праћено и благим повећањем *RBE*. Карактеристичан профил *PDD* са релативно малим бочним расипањем енергије, терапију протонима чини погодном и за лечење дубинских тумора, са упадљивим предностима у односу на фотонску терапију у погледу локализације дозе. Ипак, достизање прецизне испоруке дозе тумору још увек представља техничко-технолошки изазов.



**Слика 3.** Зависност зауставне моћи електрона (лево) и протона (десно) у води са повећањем њихове кинетичке енергије. Подаци су преузети из NIST базе података [103].



**Слика 4.** Профили процентуалне дубинске дозе у воденом фантому прорачунати у *GEANT4* симулацији за фотонски сноп енергије 6 MeV и протонски сноп енергије 150 MeV. Графици су нормализовани у односу на дозу на референтној дубини од 15,7 cm.

Системи за испоруку протонског снопа који се користе у светским терапијским центрима могу се сврстати у један од два типа: системи са пасивним (енгл. *passively scattered proton therapy*) и системи са активним обликовањем снопа (енгл. *scanning-beam proton therapy*), при чему су ови други препознати као значајнији и перспективнији. Испорука дозе код система за пасивно обликовање снопа заснива се

на моделовању фиксних параметара (енергије, интензитета и попречног пресека) једног или више протонских снопова према особинама тумора (нпр. величини, облику и позицији). Са друге стране, системи за активно обликовање омогућавају динамичко подешавање енергије, интензитета и правца простирања моноенергетског протонског снопа. У току третмана, велики број уских снопова са пажљиво изабраним карактеристикама се усмерава ка претходно утврђеним позицијама унутар запремине тумора. Системи за активно обликовање, осим што су јефтинији од пасивних система, обезбеђују већу флексибилност и контролу код расподеле дозе, третмане чине ефикаснијим и што је најважније могу да омогуће протонску терапију са модулисаним интензитетом снопа (*IMPT, intensity modulated proton therapy*), потенцијално најефикаснији облик протонске терапије [104, 105].

Радиотерапија протонима налази примену у оквиру третмана бројних малигних обољења [106], али је само за неколико типова рака препозната као стандардна процедура [107]. Број онколошких пацијената који су излагани протонској терапији протеклих 20-ак година повећавао се експоненцијално, да би до краја 2022. порастао на око 312 хиљада [108]. Клинички резултати указују на предности протонске терапије у лечењу тумора главе и врата, радиорезистентних тумора базе лобање, тумора мозга, педијатријских тумора и рака једњака, неретко показујући бољу локалну контролу тумора и нижу токсичност од фотонске радиотерапије [105, 109]. Генерално, употреба протона се разматра у свим ситуацијама које захтевају високо конформалну расподелу дозе (прецизно прилагођену просторним карактеристикама тумора) уз смањење дозе предате околном ткиву. Охрабрујући закључци подстичу интензиван развој и изградњу система за протонску терапију, иако тек треба да буду спроведене рандомизоване клиничке студије које ће овај вид терапије да упореде са савременим конвенционалним техникама радиотерапије. У свету је тренутно у функцији 107 постројења за овај вид терапије, а у изградњи је или се ускоро планира почетак изградње још 65 [108].

На путу протонске терапије до значајне улоге у онколошкој пракси<sup>4</sup>, стоји низ ограничења која треба да буду превазиђена. Прва два се односе на Брагов пик који, осим што представља главну покретачку снагу протонске терапије, са собом доноси и високу осетљивост расподеле дубинске дозе у ткивима на несигурности у поставци третмана. Иако је код протонске терапије достава дозе прилично прецизна, није постигнута прецизност којој се стреми. Због мале ширине и строгог краја Браговог пика потребно је да се позиција циљане запремине прецизно одреди, посебно у близини ивице тумора.

Међутим, интрафракционо померање органа и интерфракционе анатомске промене доводе до значајног одступања положаја циљане запремине од пројектованог. Додатно, потребно је да се прецизно одреди и позиција пика, за шта је неопходно познавање зауставне моћи протона дуж путање упадног снопа. Грешке у одређивању зауставне моћи јављају се због непоузданих иницијалних података о средини кроз коју путује снага и због тога што и мале промене у њеном саставу (које потичу од претходно поменутог интрафракционог померања и интерфракционих анатомских промена) утичу на расподелу дозе. Треће ограничење се

<sup>4</sup>Током 2022. године протонску радиотерапију у оквиру лечења примило је свега 0,2% онколошких пацијената.

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

односи на неодређеност  $RBE$  протона. У третманима се тренутно користи константна вредност за  $RBE$  од 1,1, која представља средњу вредност бројних *in vitro* и *in vivo* експеримената спроведених само за одређене типове тумора. Иако постоје публиковани модели који предвиђају понашање  $RBE$ , они су упрошћени и засновани на ограниченим подацима. Да би се искористио пун потенцијал протонске терапије потребно је и превазилажење технолошких ограничења које, иако континуирано, споро напредује. На пример, уколико би се омогућило да респираторни гејтинг постане стандардни део протонске терапије или уколико би се код система за активно обликовање снопа минимизирао регион високе дозе око Браговог пика, постигла би се боља контрола расподеле дозе [104, 105].

Мала доступност протонске терапије је у блиској вези са веома високим трошковима изградње и одржавања терапеутских постројења. Ови трошкови су за ред величине већи од трошкова потребних за врхунска фотонска постројења, због чега су потребни недвосмислени и убедљиви клинички докази о предностима протонске терапије, који до сада најчешће изостају. Како се публиковани подаци углавном односе на системе за пасивно обликовање снопа, пажња се усмерава на  $IMPT$ , где се са правом очекују даљи искораци. Предстоји да добро осмишљене рандомизоване студије прибаве податке о статусу протонске у односу на фотонску терапију и да обезбеде боље разумевање улоге протонске терапије у онколошкој пракси [105].

### 2.3.4 Радиотерапија јонима

Примена јона у радиотерапији се, попут примене протона, заснива на механизмима описаним у претходном одељку (погледати 2.3.3), уз неколико разлика које би могле да фаворизују примену јонске наспрам протонске терапије. Због веће масе, јони се путем кулоновских интеракција расејавају под мањим угловима од протона, због чега је бочно расипање дозе мање изражено или готово занемарљиво код јонске терапије. Додатно,  $PDD$  моноенергетског јонског снопа карактерише ужи Брагов пик. Значајан (и неповољан) утицај на облик  $PDD$  јонског снопа имају нуклеарне реакције које доводе до цепања јона на неколико фрагмената велике енергије. Како су ови фрагменти лакши, они могу да продру дубље и доприносе формирању репа иза Браговог пика. Јони поседују и веће наелектрисање па чешће ступају у интеракције са атомским електронима. Последица овог је већа густина јонизације дуж њихових путања, те су јонски снопови окарактерисани високим  $LET$  и већом учестаношћу директних оштећења ДНК. Како се ћелије тешко опорављају од вишеструких ДНК оштећења, јони могу да буду погодни за ефикаснију локалну контролу тумора са високим процентом хипоксичних или спорорастућих ћелија. Ипак, јони са атомским бројем већим од 9, због неприхватљиво штетног дејства на здраво ткиво које окружује тумор, нису погодни за терапијску примену. Међу преосталим јонима, јони  $^{12}\text{C}$  су препознати као најбољи кандидат [110]. У свету је тренутно у употреби 13 постројења за јонску терапију, која сва у оквиру терапије користе јоне  $^{12}\text{C}$  [108]. У изградњи је или се ускоро планира почетак изградње још 7 постројења за терапију јонима  $^{12}\text{C}$ , при чему ће једно моћи да се користи и за терапију  $\alpha$ -честицама.

Потенцијал радиотерапије јонима  $^{12}\text{C}$  до данас остаје недовољно истражен. Досадашње студије укузају да је реч о обећавајућој техници за лечење бројних

малигнитета, али и да су потребне добро осмишљене рандомизоване студије како би се одредила њена улога у лечењу онколошких пацијената [111]. Овај вид терапије је до сада примило свега 46800 пацијената. Главни разлог су трошкови изградње и одржавања терапеутских постројења, који су значајно виши и од трошкова протонске терапије. Развој терапије јонима  $^{12}\text{C}$  је у блиској вези са развојем протонске терапије и са њом дели ограничења која треба да превазиђе на путу до значајније улоге.

### 2.3.5 Резиме

И поред обећавајућих закључака, посебно када је реч о терапији протонима и јонима  $^{12}\text{C}$ , нерешени проблеми везани за знатну осетљивост расподеле дозе у ткивима на несигурности у поставци третмана, превисоки трошкови изградње и одржавања терапеутских центара, као и ограничени и недовољно убедљиви клинички докази о предностима честичне радиотерапије, она још увек налази само ограничену примену. Фотонска радиотерапија до данас остаје најзначајнији вид терапије зрачењем, са заступљеношћу од чак 99% у укупном броју радиотерапијских третмана којим се подвргавају онколошки пацијенти.

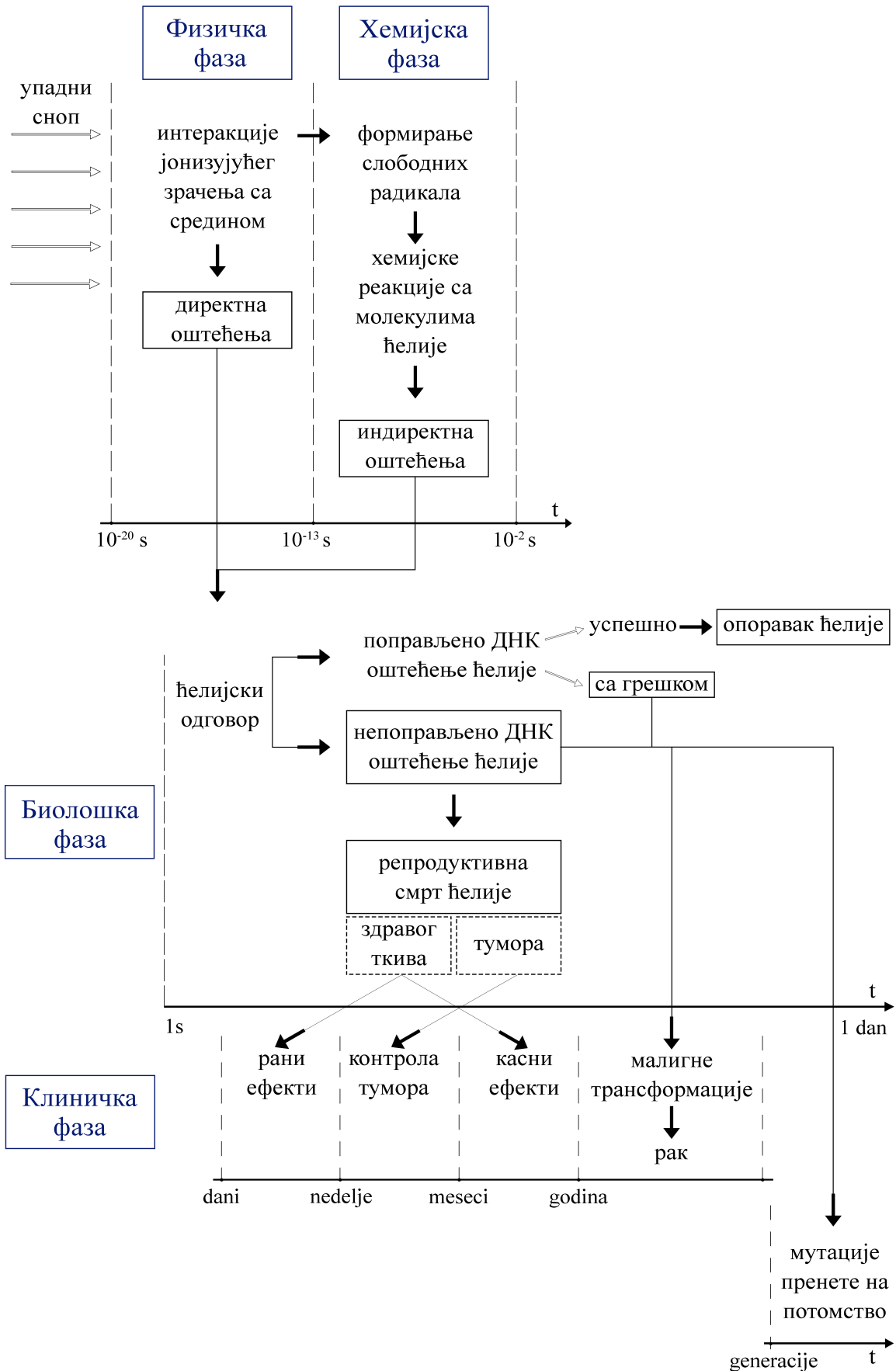
## 2.4 Фотонска радиотерапија

### 2.4.1 Ефекти јонизујућег зрачења

У оквиру одговора биолошког система на јонизујуће зрачење, без обзира на врсту зрачења, разликује се неколико фаза (слика 5). Током физичке фазе, одмах по излагању јонизујућем зрачењу (у периоду од  $10^{-20}$  до  $10^{-13}$  s), долази до интеракција примарног и секундарног зрачења са средином. Примарно зрачење је иницијално зрачење емитовано директно из система за озрачивање, које није претрпело било какву интеракцију са другом материјом. Секундарно зрачење настаје у интеракцији примарног зрачења са материјом и пратећој каскади интеракција. Интеракције зрачења могу да изазову директна ћелијска оштећења, уколико се одигравају на атомима у саставу радиосензитивне компоненте ћелије (нпр. на ДНК молекулу). Уколико се одигравају на околним атомима, могу да доведу до радиоллизе воде у ћелији и тиме до стварање слободних радикала, посредством којих могу да се јаве штетне промене на ћелији. Биолошки ефекти изазвани зрачењем високог *LET* настају првенствено путем директних оштећења, док се код зрачења ниског *LET* (какво је фотонско зрачење) око две трећине лезија приписује индиректном дејству путем радијационо генерисаних слободних радикала.

Формирање слободних радикала као последица зрачења одвија се у хемијској фази. С обзиром на кратак век слободних радикала (типично  $< 10^{-10}$  s), њихово дејство је ограничено на кратак временски период од  $10^{-13}$  до  $10^{-2}$  s. У реакцијама са молекулима ДНК, протеина и липида, слободни радикали стварају лезије које могу да доведу до поремећаја у функционисању ћелије. Како слободни радикали сходно кратком веку уобичајено могу да путују свега неколико нанометара пре него што реагују, само они слободни радикали који се формирају довољно близу ДНК и других критичних молекула могу да изазову лезије на њима.

2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака



Слика 5. Дијаграм дејства јонизујућег зрачења



Лезије изазване процесима у физичкој и хемијској фази су окидач за покретање биолошких механизма који настоје да отклоне неправилности у функционисању ћелије. У зависности од карактеристика лезије и успеха ћелијског одговора, лезије могу да се поделе на леталне, потенцијално леталне и сублеталне. Леталне лезије су иреверзибилне, непоправљиве и доводе до репродуктивне смрти ћелије. Потенцијално леталне лезије изазване јонизујућим зрачењем, у зависности од других фактора, могу да изазову: репродуктивну смрт ћелије (ћелија није способна да формира колонију ћелија путем митотичких деоба), њен опоравак, појаву генских мутација (мутације на нивоу молекула које се огледају у промени редоследа и састава нуклеотида у ДНК) или појаву хромозомских аберација (мутације на нивоу хромозома, тј. промене које обухватају знатан део хромозома или целе хромозоме). Уколико изостану додатна оштећења, сублеталне лезије не доводе до смрти ћелија. Време опоравка ћелија након примене јонизујућег зрачења типично износи неколико сати, али за нека ткива може да буде дуже од 24 сата. Уколико током периода опоравка настану додатна оштећења на ћелији, сублеталне лезије могу да постану леталне или потенцијално леталне.

У последњој, тзв. клиничкој фази, долази до манифестације дејства јонизујућег зрачења. Смрт ћелија тумора доводи до контроле тумора, док смрт критичних ћелија здравог ткива доводи до проблема у његовом функционисању. Степен штете нанет здравом ткиву за који се процењује да може да буде толерисан, уобичајено ограничава дозу зрачења која сме да буде испоручена онколошком пацијенту током радиотерапијског третмана. Рани (акутни) ефекти зрачења се јављају у року од неколико недеља од озрачивања, док се касни ефекти јављају након више месеци (некад и година). Мутације на ДНК молекулу у годинама након озрачивања могу да доведу до малигних трансформација и рака, или знатно ређе до нежељених последица по потомство. Иако могући, наследни ефекти су ретки и разматрају се као могућ ризик радиотерапијског третмана једино уколико долази до озрачивања репродуктивног ткива или плода (познато је изразито тератогено дејство јонизујућег зрачења).

### 2.4.2 Интеракције јонизујућег зрачења у фотонској радиотерапији

Механизми који чине хемијску и биолошку фазу и тиме одређују исход радиотерапијског третмана, у великој мери зависе од образаца депоновања енергије током физичке фазе, који у својој основи имају интеракције примарног и секундарног зрачења.

Код излагања фотонском снопу, иницијални корак који започиње низ механизма који би могао да доведе до биолошког ефекта је фотонска интеракција. Фотон може да ступи у интеракцију са електронима из електронског омотача путем фотоелектричног ефекта, Комптоновог расејања, производње триплета, Томсоновог и Рејлијевог расејања. На MeV-ским енергијама постају значајне интеракције фотона са језгром: производња пара електрон-позитрон и фотонуклеарне реакције. Део енергије фотонског снопа путем наведених интеракција се утроши на стварање поља секундарних наелектрисаних честица, сачињеног претежно од електрона. Успоравање електрона до термализације укључује губитке енергије

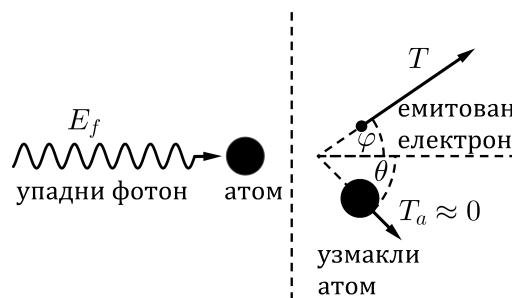
## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

путем јонизације, електронске и вибрационе екситације, еластичног расејања, закочног зрачења и дисоцијативног везивања (тј. везивање електрона за неутрални молекул). У наставку је дат кратак опис релевантних физичких процеса који карактеришу кретање јонизујућег зрачења унутар ткива код фотонске радиотерапије, укључујући и релаксацију атома или молекула.

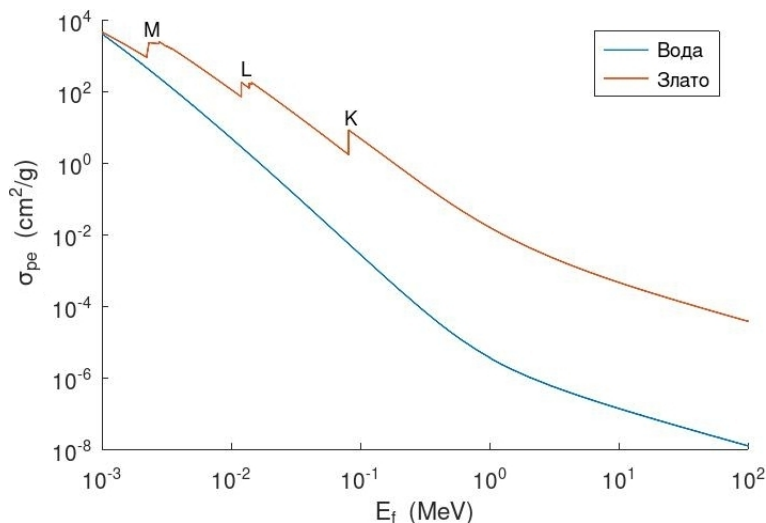
### Фотоелектрични ефекат

Фотоелектрични ефекат (илустрован на слици 6) је процес у ком фотон интерагује са чврсто везаним орбиталним електроном и бива апсорбован. Вероватноћа за фотоелектрични ефекат је утолико већа уколико је електрон чвршће везан, због чега фотон најчешће интерагује са електронима са  $K$  љуске (под условом да има енергију већу од енергије везе електрона на овој љусци). Апсорпцију фотона прати емисија орбиталног електрона и узмак атома, при чему атом остаје јонизован, са електронским омотачем у побуђеном стању. Средња вредност угла емисије електрона  $\varphi$  у односу на правац упадног фотона за нискоенергетске фотоне је блиска  $\pi/2$  и смањује се са повећањем енергије фотона  $E_f$  [112]. Због велике разлике у маси атома и електрона, готово сва енергија фотона која се не утроши на савладавање енергије везе електрона  $E_v$ , трансформише се у кинетичку енергију електрона  $T$ :

$$T = E_f - E_v \quad (2.4.1)$$



Слика 6. Илустрација фотоелектричног ефекта.



Слика 7. Укупни микроскопски пресек за фотоелектрични ефекат  $\sigma_{pe}$  у води и злату у зависности од енергије упадног фотона  $E_f$ . Подаци су преузети из NIST базе података [113].

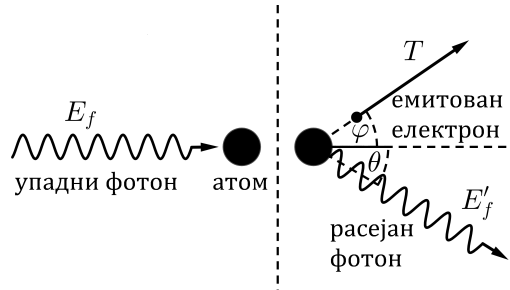
Укупни микроскопски пресек за фотоелектрични ефекат  $\sigma_{pe}$  показује изразиту зависност од атомског броја  $Z$  атома на ком се фотоелектрична апсорпција дешава и енергије упадног фотона:  $\sigma_{pe} \sim Z^n/E_f^m$ , где је  $n$  око 4,5 и  $m$  узима вредности од 1 до 3 [114]. Одступање од овог тренда је на енергијама које одговарају енергетским нивоима. Фотоелектрични ефекат је доминантан тип интеракције на ниским енергијама ( $< 100$  keV). На слици 7 је приказана зависност  $\sigma_{pe}$  од енергије за воду и злато.

### Комптоново расејање

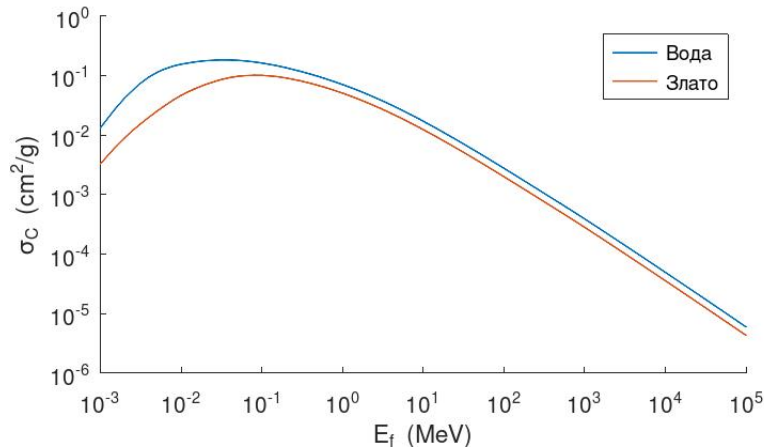
Комптоново расејање је процес у ком фотон део своје енергије преноси на слабо везан орбитални електрон, при чему се фотон расејава под углом  $\theta$ , а електрон емитује под углом  $\varphi$ , како је илустровано на слици 8. Уколико се занемари енергија везе, полазећи од закона одржања, једноставним рачуном се добијају изрази за енергију расејаног фотона  $E'_f$  и Комптоновог електрона  $T$ :

$$E'_f = \frac{E_f}{1 + \frac{E_f}{m_e c^2}(1 - \cos(\theta))}, \quad T = E_f - E'_f. \quad (2.4.2)$$

где је  $m_e$  маса електрона у мировању и  $c$  брзина светлости у вакууму. Средњи део енергије коју фотон преноси на електрон готово линеарно расте са  $E_f$ , од око 5% за  $E_f = 20$  keV до око 70% за  $E_f = 10$  MeV [115]. Истовремено средња вредност угла расејања  $\theta$  се смањује.



Слика 8. Илустрација Комптоновог расејања.



Слика 9. Укупни микроскопски пресек за Комптоново расејање  $\sigma_C$  у води и злату у зависности од енергије упадног фотона  $E_f$ . Подаци су преузети из NIST базе података [113].

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

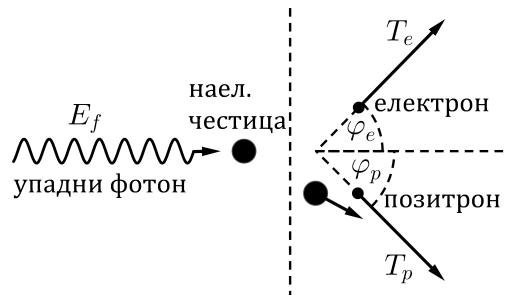
Укупни микроскопски пресек за Комптоново расејање  $\sigma_C$  спорије опада са енергијом упадног фотона него  $\sigma_{pe}$  и готово да не зависи од атомског броја. Ово је доминантан тип интеракције у води за енергетски опсег од  $100\text{ keV}$  до  $20\text{ MeV}$ . На слици 9 је приказана зависност  $\sigma_C$  од енергије за воду и злато.

### Производња пара електрон-позитрон и производња триплета

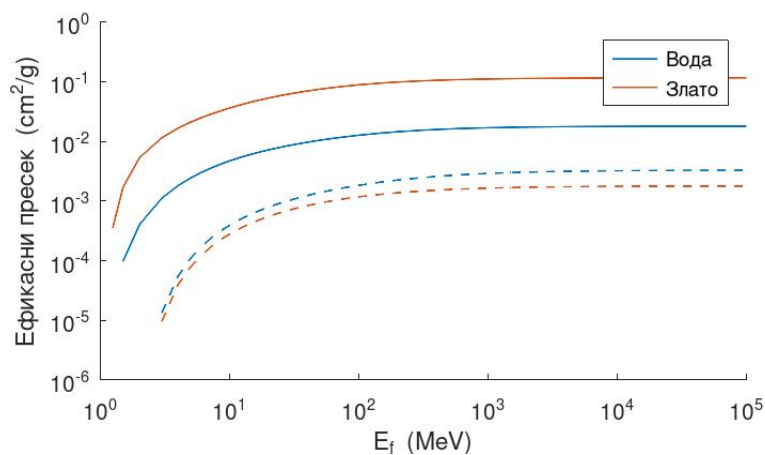
У интеракцији фотона са електростатичким пољем наелектрисане честице могуће је стварање пара електрон-позитрон (слика 10). Фотон при томе нестаје, а његова енергија се трансформише у кинетичку енергију мете, масу мировања и кинетичку енергију новонасталих честица. Да би се одредио аналитички израз (2.4.3) за енергетски праг ове интеракције  $E_{min}$ , како се разматра систем више тела, потребно је да се уведе неколико интуитивних претпоставки [115]. У добијеном изразу:

$$E_{min} = 2m_e c^2 \left( 1 + \frac{m_e}{M} \right). \quad (2.4.3)$$

$M$  је маса мировања електрона или језгра, а одговарајући енергетски прагови су  $1,02\text{ MeV}$  и  $2,04\text{ MeV}$ . Интеракција са електростатичким пољем електрона назива се још производња триплета, јер се знатан део енергије фотона преда електрону мети који се притом емитује из атома.



Слика 10. Илустрација производње пара електрон-позитрон.



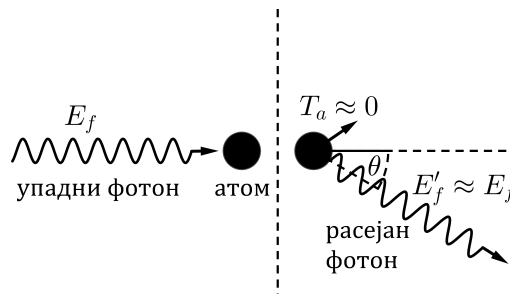
Слика 11. Зависност укупног микроскопског пресека за производњу пара  $\sigma_{pp}$  (пуна линија) и за производњу триплета  $\sigma_{tp}$  (испрекидана линија) од енергије упадног фотона  $E_f$  у води и злату. Подаци су преузети из NIST базе података [113].

Производња пара електрон-позитрон постаје значајна тек на енергијама изнад  $5\text{ MeV}$ , при чему производња триплета није од практичног интереса, јер се ретко

дешава. Укупни микроскопски пресек за производњу пара у пољу језгра  $\sigma_{pp}$  је већи за атоме великог  $Z$ . На слици 11 је приказана зависност  $\sigma_{pp}$  и  $\sigma_{tp}$  (укупни микроскопски пресек за производњу триплета) од енергије за воду и злато.

### Еластична расејања фотона

Еластична расејања фотона (Рејлијево, Делбруково и нуклеарно Томсоново расејање) су мање значајни процеси у радијационој физици. У овим интеракцијама расејани фотони, практично непромењене енергије, мењају свој правац кретања и притом се не дешава јонизација, екситација електронског омотача или екситација језгра (слика 12). Рејлијево расејање је интеракција нискоенергетских фотона са групом орбиталних електрона. Делбруково расејање је интеракција високоенергетских фотона са електростатичким поље језгра, док је нуклеарно Томсоново расејање интеракција фотона са целим језгром.

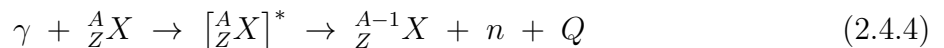


Слика 12. Илустрација еластичног расејања фотона.

На ниским енергијама (до неколико десетина keV) еластично расејање је након фотоелектричног ефекта највероватнији процес.

### Фотонуклеарне реакције

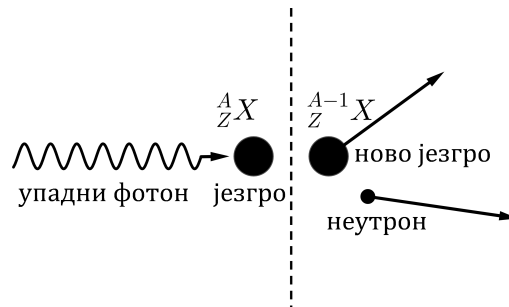
У фотонуклеарним реакцијама, фотони високих енергија бивају апсорбовани у интеракцији са језгром. Апсорпцију фотона прати екситација и дезинтеграција језгра, а као последица ове интеракције могућа је емисија неутралних честица, наелектрисаних честица или фисионих фрагмената. Највероватнији процес је емисија једног неутрона (слика 13) у реакцији:



Фотонуклеарне реакције могу да изазову ћелијска оштећења и да утичу на промену поља зрачења, али због малог микроскопског пресека за интеракцију (удео у укупном микроскопском пресеку до око 5%) оне се најчешће занемарују у дозиметријским разматрањима [115].

Иако фотонуклеарне реакције не доприносе значајно дози предатој пацијенту, заштита од зрачења код третмана са високоенергетским фотонима захтева да се урачуна и њихово штетно дејство. Могућа нежељена дејства се првенствено односе на производњу секундарних неутрона и индукцију радиоактивности у компонентама акцелераторских постројења и околном ваздуху.

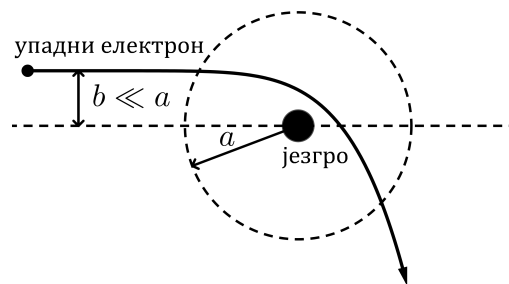
## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака



Слика 13. Илустрација  $(\gamma, n)$  интеракције.

### Еластично расејање електрона на језгру атома

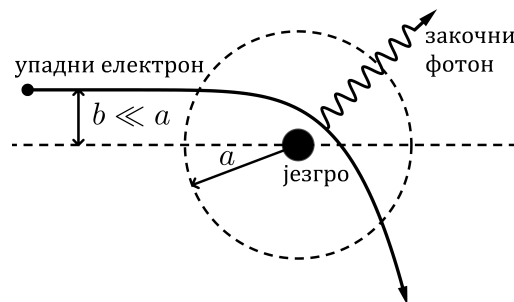
Електрон који пролази у близини атомског језгра, на растојању знатно мањем од атомског радијуса  $a$ , интерагује са електростатичким пољем језгра. Највероватнији исход интеракције је промена правца кретања електрона са занемарљивим енергетским губицама, у процесу познатом као *еластично расејање електрона*. Ова интеракција илустрована је на слици 14. На сликама 14 - 17 са  $b$  је означен ударни параметар, који је у класичној физици дефинисан као нормално растојање између путање пројектила (тј. електрона) и центра потенцијалног поља које производи мета (тј. језгро).



Слика 14. Илустрација еластичног расејања електрона на језгру атома.

### Емисија закочног зрачења при скретању електрона у пољу језгра

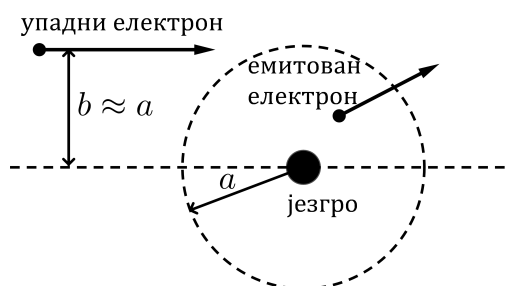
Други знатно мање вероватан исход интеракције електрона са електростатичким пољем језгра, али од великог значаја у радијационој медицини, је *емисија закочног зрачења*. То је процес у ком електрон приликом скретања због привлачног дејства језгра емитује фотон (слика 15). Вероватноћа емисије закочних фотона расте са повећањем енергије електрона и атомског броја мете, због чега су и енергетски губици путем закочног зрачења тада израженији.



Слика 15. Илустрација емисије закочног зрачења.

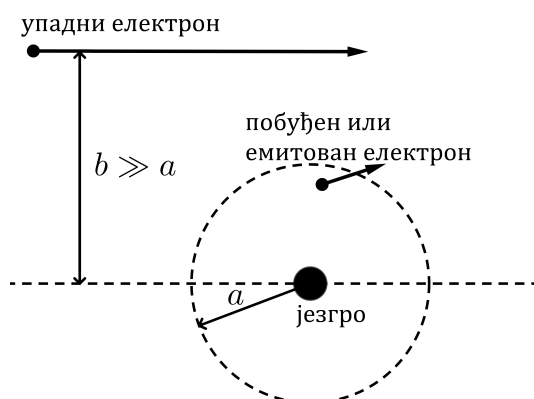
### Нееластичне интеракције електрона са атомским електронима

За електрон који пролази кроз или у близини електронског омотача атома (тј. када је  $b \approx a$ ) и који је под доминантним утицајем неког појединачног орбиталног електрона, може да се сматра да ступа у кулоновску интеракцију само са тим једним орбиталним електроном (слика 16). Током судара упадни електрон знатан део своје енергије преноси на орбитални електрон који притом напушта атом, често као високоенергетски секундарни електрон (тзв.  $\delta$  електрон). У интеракцији неретко учествује електрон унутрашње љуске, па се процес релаксације атома мете одиграва на сличан начин као након фотоелектричног ефекта.



Слика 16. Илустрација нееластичног расејања електрона на једном орбиталном електрону.

Када упадни електрон није под доминантним утицајем језгра или неког појединачног орбиталног електрона ( $b \gg a$ ), он може да ступи у интеракцију са целим атомом. Атому се током интеракције преноси мала количина енергије, довољна да он остане јонизован уклањањем валентног електрона или да електронски омотач остане у побуђеном стању (слика 17). Бројност ових интеракција чини да је њихов удео у укупним енергетским губицима при транспорту електрона упоредив са уделом који потиче од мање учесталих интеракција упадних електрона са појединачним орбиталним електроном [116].



Слика 17. Илустрација нееластичног расејања електрона на атому.

### Вибрационе екситације и везивање електрона

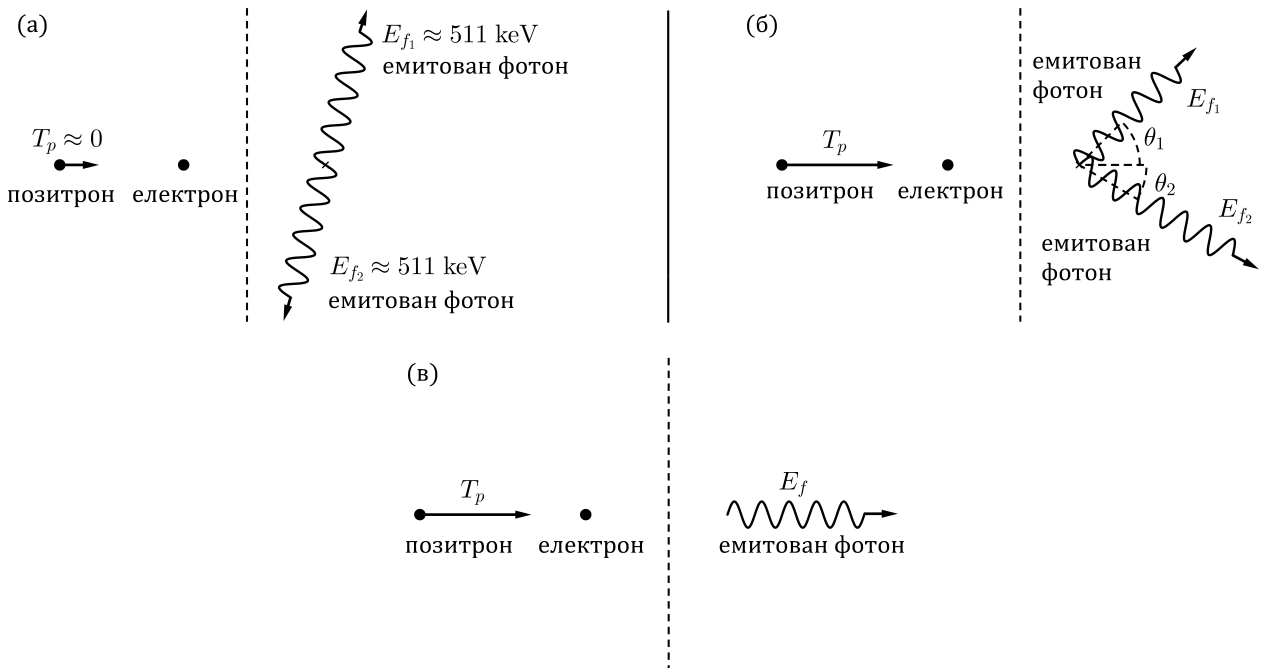
Када електрон који ступа у интеракцију са атомом или молекулом не преноси мети довољну количину енергије да изврши јонизацију или електронску екситацију, може да покрене процес вибрационе екситације или везивања електрона за неутрални молекул. Електрони енергија мањих од 100 eV своју енергију у великој мери губе путем вибрационих екситација [117]. Процеси везивања електрона за

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

неутралне молекуле следе након претходно описаних механизма укључених у успоравање електрона до енергија од свега неколико eV. Ови процеси нису значајни за дозиметријска разматрања, али су од великог значаја за моделовање хемијске фазе.

### Анихилација пара електрон-позитрон

Код радиотерапијских третмана са фотонским сноповима MeV-ских енергија, секундарно поље зрачења садржи и позитроне (погледати 2.4.2). Транспорт позитрона праћен је сличним процесима у интеракцији са ткивом као и транспорт електрона до тренутка у ком позитрон бива апсорбован у процесу анихилације са електроном. Највероватнији исход анихилације пара електрон-позитрон је емисија два фотона која се крећу дуж истог правца у супротним смеровима са енергијама од 511 keV, након интеракције успореног позитрона са орбиталним електроном (слика 18.(а)). У око 2% случајева долази до анихилације позитрона знатне кинетичке енергије, што је процес познат као анихилација „у лету”. Уколико је у оваквој анихилацији учествовао слабо везан електрон (који је приближно слободан), продукт могу да буду два фотона различитих енергија  $E_{f1}$  и  $E_{f2}$  емитовани са угловима емисије  $\theta_1$  и  $\theta_2$  у односу на упадни правац позитрона ( $\theta_1 + \theta_2 < \pi$ ) (слика 18.(б)). Уколико се пак анихилација у лету догоди на чврсто везаном електрону, тада је највероватнији исход емисија једног фотона (слика 18.(в)) [118].

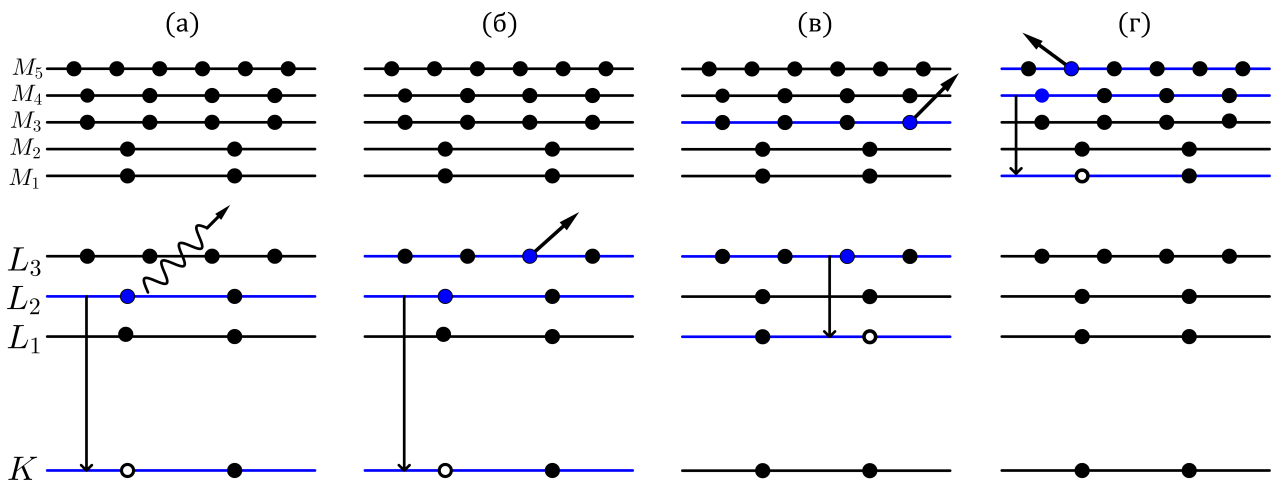


**Слика 18.** Илустрација три исхода анихилације пара електрон-позитрон: (а) интеракција успореног позитрона и орбиталног електрона, (б) интеракција енергетског позитрона и слободног електрона (средина) и (в) интеракција енергетског позитрона и чврсто везаног електрона.



### Релаксација електронског омотача

Након што се електронски омотач атома или молекула у интеракцијама са примарним или секундарним зрачењем доведе у побуђено стање, наступају процеси релаксације. Могући исходи при повратку електронског омотача у основно стање су радијативна релаксација (емисија флуоресцентних фотона или карактеристичних  $X$ -зрака) или емисија електрона путем Ожеовог, Костер-Крониговог или супер Костер-Крониговог ефекта. Флуоресценција је процес у ком електрон са поднивоа  $y_2$  енергије  $E_2$  попуњава шупљину на поднивоу  $y_1$  енергије  $E_1$  ( $E_2 > E_1$ ), при чему се емитује фотон енергије  $E_f = E_2 - E_1$ . Уколико је прелаз електрона праћен емисијом другог електрона са поднивоа  $y_3$  енергије  $E_3$  ( $E_3 > E_2$ ) говоримо о једном од три поменута процеса нерадијативне транзиције. Код Ожеовог ефекта подниво  $y_1$  се не налази на истом енергетском нивоу као и остали поднивои. Код Костер-Крониговог ефекта поднивои  $y_1$  и  $y_2$  се налазе на истом енергетском нивоу, али не и подниво  $y_3$ . Код супер Костер-Крониговог ефекта сви поднивои се налазе на истом енергетском нивоу. Илустрација ових процеса приказана је на слици 19. Емитовано зрачење може да доведе до даље јонизације или до загревања средине, при чему радиотерапијска фотонска поља не производе значајно загревање да би било потребно да се разматра допринос загревања укупном ефекту радиотерапијског третмана.



Слика 19. Илустрација четири могућа процеса релаксације атома: а) флуоресценција, б) Ожеов ефекат, в) Костер-Кронигов ефекат и г) супер Костер-Крониговог ефекат.

### 2.4.3 Модалитети фотонске радиотерапије

120 година развоја фотонске радиотерапије изнедрило је бројна решења за примену фотонских поља у лечењу малигних обољења. У зависности од места испоруке примарног фотонског поља пацијенту у односу на позицију рака, разликују се две главне форме третмана: унутрашња и спољашња фотонска радиотерапија. Код унутрашње радиотерапије извор зрачења се уводи или поставља у тело пацијента, или се током хируршке интервенције омогућава директан приступ тумору и његово непосредно озрачивање. Спољашња радиотерапија је неинвазивна метода у оквиру ког посебно дизајнирани уређаји (превасходно линаци) споља усмеравају фотонске снопове ка области захваћеној тумором. Постоји неколико типова

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

унутрашње фотонске радиотерапије: брахитерапија, интраоперативна радиотерапија (*IORT*, енгл. *intraoperative radiotherapy*) и радионуклидна терапија. Као најзначајнији типови спољашње фотонске терапије издвајају се: дводимензионална (конвенционална) радиотерапија (*2DRT*), тродимензионална конформална радиотерапија (*3DCRT*, енгл. *three-dimensional conformal radiotherapy*), радиотерапија са модулисаним интензитетом снопа (*IMRT*, енгл. *intensity-modulated radiation therapy*), радиотерапија вођена сликом (*IGRT*, енгл. *image-guided radiation therapy*) и стереотаксично (просторно уређено) озрачивање (енгл. *stereotactic irradiation*). У наставку поглавља укратко су представљени наведени типови фотонске радиотерапије, уз коментаре о њиховом тренутном статусу у онкологији.

### Брахитерапија

Онколошки третман код ког се затворени извори зрачења (радиоактивни извори у којим је радиоактивни материјал трајно затворен у капсули или је уграђен у чврстом стању ради спречавања ширења радиоактивних супстанци при нормалним условима употребе) постављају унутар тумора или у његовој непосредној близини назива се брахитерапија. Брахитерапијски третмани се пројектују тако да производе неуниформну расподелу дозе у телу пацијента са стрмим падом дозе ван ивица тумора. Према брзини озрачивања, брахитерапијски системи могу да се сврстају у једну од три категорије: системи са ниском брзином озрачивања, са високом брзином озрачивања или са пулсирајућом испоруком дозе. У погледу утицаја брзине озрачивања на исход лечења постоје опречна мишљења са истакнутим заговорницима за сваки од система, при чему студије указују да ће системи за високу брзину озрачивања вероватно да преузму примат у наредном периоду [119]. Као редак изузетак наводи се извесна примена система за ниску брзину озрачивања у лечењу рака простате.

Осим стрмог пада дозе, предност брахитерапије је и што за разлику од других метода не захтева разматрање о интрафракционом померању органа, јер су промене положаја извора у складу са кретањем тумора. Захваљујући мањој несигурности положаја тумора у односу на поље зрачења, додатно се ограничава излагање околног ткива. Брахитерапија је оптимална метода за постизање високог односа дозе предате тумору и дозе предате радиосензитивним ткивима. Самим тим цео третман може да се заврши за кратко време (за свега неколико дана). Често се користи за лечење рака грлића материце, ендометријума, простате и дојке [120].

Осим што је реч о инвазивној методи, главне препреке за примену брахитерапије су сложеност процедуре и чињенице да њено спровођење у великој мери зависи од експертизе болничког особља, што повећава могућност одступања и грешака у поставци третмана. Притом, потреба за тимом високообученог особља отежава формирање терапеутских центара, чиме се смањује доступност и повећава цена третмана. Претходних година значајан напредак ка персонализованој брахитерапији начињен је применом 3D штампе у изради апликатора (носача за извор). Даљи искораци у брахитерапији везани су за аутоматизацију и поједностављење третмана [121].

### Интраоперативна радиотерапија

*IORT* је техника озрачивања тумора током хируршке интервенције. Померањем околног ткива ослобађа се простор око тумора чиме се омогућава директно излагање циљане запремине јонизујућем зрачењу. Тумору и околној шупљини дебљине до око 1 cm једнократно се испоручује висока доза зрачења, док се доза предата осталим структурама успешно минимизује. *IORT* користи јонизујуће зрачење кратког домета, и то доминантно електроне MeV-ских енергија добијених из линака. Са циљем да се смање трошкови заштите од зрачења развија се и фотонска *IORT*. Тренутно, највећа пажња је усмерена на употребу X-зрака у енергетском опсегу од 20 kVp до 50 kVp, које карактерише стрм пад дозе. Фотонска *IORT* је најпогоднија за третман сферних запремина, попут оних у раку дојке [122].

### Радионуклидна терапија

Радионуклидна терапија је онколошка техника у оквиру које се у тело пацијента уводе отворени извори зрачења, тзв. терапеутски радиофармацеутици. Адекватна примена радиофармацеутика подразумева селективну акумулацију и дуго-трајно задржавање у оболелом ткиву. Радиофармацеутици се најчешће уводе интравенозно, а ређе инхалацијом или ингестијом. Радионуклидна терапија заснива се на емисији честичног зрачења кратког домета, првенствено  $\beta^-$ -честица, али и  $\alpha$ -честица и Ожеових електрона. Употреба емитера Ожеових електрона захтева, због домета емитованих електрона нанометарских димензија, њихово нагомилавање у једру ћелије. Домет емитованих  $\alpha$ -честица је до око 100  $\mu\text{m}$  (што је неколико пута веће од типичне човекове ћелије), док је домет  $\beta^-$ -честица до 12 mm. Уколико распад честичних емитера прати и знатна емисија фотона, они могу да умање делотворност терапеутских радиофармацеутика. Са друге стране, емисија фотона унутар оптималног енергетског опсега за медицинско сликање примену радиофармацеутика чини ефикаснијом, омогућавајући *in vivo* квантификацију расподеле и кретања радиофармацеутика, те процену апсорбоване дозе и терапијског одговора пацијента.

### Дводимензионална радиотерапија

*2DRT* је стара техника радиотерапије која се за потребе планирања третмана ослања на минималну количину информација о геометрији тумора (неколико рендгенских слика), при чему се за постизање жељене расподеле дозе уобичајено користи свега неколико правоугаоних фотонских снопова (од 1 до 4). Процес планирања третмана је једноставан и брз, а за испоруку зрачења су довољни релативно јефтине уређаји. Оскудност информација о тумору и ограничене могућности при обликовању поља зрачења доводе до неповољног односа доза предатих тумору и околном ткиву, те стога и до израженијих нуспојава. *2DRT* је погодна када лечење пацијената захтева хитан третман или код палијативног лечења пацијената где неконформалност расподеле дозе не представља значајан недостатак.

### Тродимензионална конформална радиотерапија

Примена компјутеризоване томографије (*CT*, енгл. *computed tomography*), позитронске емисионе томографије (*PET*, енгл. *positron emission tomography*) или сликања магнетном резонансом (*MRI*, енгл. *magnetic resonance imaging*) за планирање радиотерапијског третмана омогућава да се обезбеди детаљнији, тродимензионални приказ тумора и околних органа, те да се прецизније дефинишу границе запремине коју је потребно третирати. *CT* је данас стандардна техника радиолошког сликања и једина *3D* техника која се користи за потребе дозиметријских прорачуна. Додатни *MRI* или *PET* прегледи могу да се користе тамо где су недостаци *CT* ограничавајући фактор у планирању третмана. *MRI* омогућава јаснију дефиницију тумора (посебно за мека ткива), док *PET* пружа увид у метаболичку активност те омогућава идентификацију агресивних региона [123].

Развој дијагностичких метода прате искораци у дозиметрији засновани на напредку Монте Карло прорачуна, као и технолошки развој уређаја за испоруку јонизујућег зрачења. Остварена флексибилност у испоруци фотонских снопова подржана напредним дозиметријским алгоритмима дозвољава формирање униформне расподеле дозе унутар граница циљане *3D* структуре која обухвата тумор, са стрмим падом дозе на граници и мањим интензитетом дозе унутар радиосензитивних органа.

*3DCRT* користи униформне фотонске снопове колимисане у складу са обликом прецизно дефинисане запремине тумора. Фотонски снопови се усмеравају на начин који обезбеђује високу покривеност циљане запремине и разумно низак ниво излагања здравог ткива. План третмана одређује медицински физичар у процесу оптимизације првобитно предложеног плана. Процес оптимизације се састоји од низа корекција заснованих на брзим прорачунима расподеле дозе у пацијенту помоћу програма за планирање третмана. Ово је тзв. планирање унапред, а карактеристично је и за *2DRT*. Његов главни недостатак је немогућност да се постигне конкавна расподела дозе.

*3DCRT* се рутински користи за лечење бројних тумора. Главне индикације за њену примену су конвексни тумори који се налазе у близини критичних органа и тумори неправилног облика.

### Радиотерапија са модулисаним интензитетом снопа

*IMRT* је техника озрачивања са којом отпочиње примена напредних метода за планирање третмана и за испоруку зрачења код тродимензионалне радиотерапије. Захваљујући континуираном развоју радиолошке дијагностике (*CT*, *MRI* и *PET*) и дозиметрије, *IMRT* техника је начинила значајан искорак у постизању веће конформалности дозе у односу на *3DCRT*. Реч је о обећавајућем и брзо растућем пољу радиотерапије.

За дефинисање радиотерапијског третмана *IMRT* користи инверзно планирање. У идеалном сценарију инверзног планирања, програм за планирање третмана би, полазећи од задате оптималне расподеле дозе унутар пацијента, дефинисао план третмана којим се постиже задата расподела. Међутим, како није могуће утврдити оптималну расподелу дозе, медицински физичари пројектују низ ограничења којим се усмерава исход аутоматизованог планирања (тзв. оптимални план). Ограничења се углавном односе на дозу која треба да буде предата

тумору и критичним органима и на параметре примарног поља зрачења. Накнадном модификацијом иницијалног низа ограничења могуће је добити погоднији оптимални план [124].

*IMRT* користи мултиламеларне колиматоре (енгл. *multileaf collimator*) помоћу којих могу да се креирају геометријски неправилни попречни пресеци за обликовање неуниформног фотонског поља, чијом применом може да се постигне пројектована расподела дозе у пацијенту. Обликовање неуниформног поља се односи и на могућност да се подеси жељена расподела интензитета зрачења по снопу и правац простирања снопова. Интезитет дела поља који пролази кроз критичне органе се поставља на нижу вредност док се интензитет дела поља који заобилази критичне органе поставља на вишу вредност, чиме се постиже већа контрола у испоруци дозе. За разлику од *3DCRT* технике, *IMRT*-ом је могуће постићи конкавну расподелу дозе, а постиже се и стрмији пад дозе око ивица региона од интереса [125]. Издавају се три приступа у испоруци зрачења: *IMRT* са статичном конфигурацијом снопа (енгл. *static beam IMRT*), *IMRT* са динамичним обликовањем (енгл. *dynamic IMRT*) и лучна терапија са модулисаним интензитетом снопа (*IMAT*, енгл. *intensity-modulated arc therapy*) [126, 127]. *IMRT* са статичном конфигурацијом снопа зрачење испоручује дискретно, у периодима након обликовања снопа. Код *IMRT* са динамичним обликовањем извор континуално емитује зрачење подесивог интензитета, док се мултиламеларни колиматори померају према раније утврђеном плану. Како би се убрзала испорука зрачења и смањило време *IMRT* третмана, *IMAT* у употребу уводи ротирајуће линаке за емисију зрачења. Додатна флексибилност у испоруци зрачења чини *IMAT* у поређењу са *IMRT* техникама које не користе ротирајуће линаке, не само ефикаснијом, већ и успешнијом техником у постизању конформалне расподеле дозе. Најистакнутији преставањик *IMAT* приступа је волуметријска модулисана лучна терапија (енгл. *volumetric modulated arc therapy*) [126].

Висока прецизност у достави дозе код *IMRT*, окарактерисана конкавном покривеношћу и стрмим падом дозе, доводи до ниже изложености критичних органа јонизујућем зрачењу, ниже токсичности и мањег броја компликација изазваних лечењем, посебно код комплексних и конкавних тумора. У том смислу, *IMRT* је погодна за третирање веома широког спектра малигних обољења. Међутим, низ фактора ограничава њену примену. Пре свих, сложеност планирања, испорука и заштита од зрачења, време трајања третмана, потреба за већим бројем висококвалификованог особља и цена третмана. Због наведеног, главне индикације за примену *IMRT* су конкавни тумори и тумори који се налазе у близини критичних органа. Примери успешне примене *IMRT* срећу се код третирања тумора главе и врата који су позиционирани у близини многих критичних органа [127].

### Радиотерапија вођена сликом

До сада описане технике радиотерапије не узимају у обзир анатомске промене између третмана, померање пацијента, његових органа и тумора током третмана. Занемарени чиниоци доприносе несигурности у дефинисању геометрије тумора и околних органа, на које је посебно осетљива *IMRT*. Разлог је стрм пад дозе који се постиже овом техником, због чега и мала одступања од дефинисане геометрије могу да доведу до неповољне расподеле апсорбоване дозе, односно до

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

предозирања критичних органа или недовољног излагања тумора зрачењу. *IGRT* техника је осмишљена са намером да превазиђе овај проблем, те да ослањањем на медицинско сликање допринесе прецизнијој испоруци јонизујућег зрачења. У најједноставнијој форми ове технике, у ситуацијама када је могуће у великој мери контролисати интрафракционо померање органа, сликањем региона од интереса пред радиотерапијски третман урачунавају се интерфракционе анатомске промене. Када је присутно значајно интрафракционо померање органа, напредније *IGRT* технике, подржане брзом реконструкцијом слике, путем низа сликања током самог третмана обезбеђују информације за корекцију третмана. Уколико је доступан *PET* уређај, *IGRT* техником се могу пратити и са посебном пажњом третирати хипоксични региони унутар тумора. Зависност тумора и органа од четврте (временске) димензије омогућава процес усмеравања и корекције третмана током времена, са циљем постизања ниже несигурности у испоруци дозе. Корекције могу да се спроводе током третмана непосредном обрадом прикупљених информација (тзв. онлајн метода) или обрадом информација прикупљених у неколико третмана (тзв. офлајн метода).

*IGRT* је посебно погодна за примену када лечење захтева испоруку високе дозе тумору, а високо конформалне технике радиотерапије попут *3DCRT* и *IMRT* не могу да обезбеде довољну сигурност у испоруци дозе. Најчешће се примењује за лечење карцинома плућа, главе и врата, дојке, простате и ректума, те за лечење гинеколошких, педијатријских и ретких карцинома [128]. До сада је развијено и у употребу уведено неколико варијанти *IGRT* уређаја [129]. Они за сликање превасходно користе *CT*, при чему даљи развој упућује на већу инкорпорацију *MRI* и *PET*.

### Стереотаксично озрачивање

Стереотаксично озрачивање је тродимензионална техника озрачивања малих тумора која користи десетине уских снопова усмерених ка једном или ка неколико прецизно одређених изоцентара (изоцентар је центар најмање сфере кроз коју пролазе централне осе снопова зрачења) за постизање конформалне испоруке дозе. За дефинисање радиотерапијског третмана може да се користи планирање унапред или инверзно планирање, зависно од позиције тумора и доступних ресурса. Стереотаксично озрачивање карактерише веома ниска несигурност у испоруци дозе (испод 1 mm).

У литератури постоји више термина који могу да означе ову технику и различите приступе у оквиру ње, чија употреба није до краја доследна. Овде ћемо у зависности од фракционисања дозе да искористимо два термина за стереотаксично озрачивање: стереотаксична радиохирургија (*SRS*, енгл. *stereotactic radiosurgery*) када се сва доза испоручује у само једном или у малом броју третмана (типично од два до седам третмана) и стереотаксична радиотерапија (*SRT*, енгл. *stereotactic radiation therapy*) када се испорука дозе подели у више раздвојених озрачивања. Ова два термина се углавном односе на третирање интракранијално локализованих тумора. Уређај који може да се користи само за ову сврху и који је веома распрострањен у клиничкој пракси је гама нож. Гама нож се састоји од покретног стола за пацијента и непокретног изотопског апарата (који типично садржи 192 – 201 извора са радионуклидом  $^{60}\text{Co}$ ). Глава пацијента се

фиксира на столу тако да тумор на мозгу буде непокретан и сто са пацијентом се поставља у погодну позицију у односу на изоцентар апарата. За кранијално и екстракранијално локализоване туморе у употреби је термин стереотаксична телесна радиотерапија (*SBRT*, енгл. *stereotactic body radiation therapy*). За овај модалитет третмана примењују се уређаји који користе један компактни покретни линак као извор X-зрака, па се ова техника може употребити и за туморе на другим позицијама у телу. Када за дефинисање радиотерапијског третмана *SBRT* користи инверзно планирање реч је о стереотаксичној радиотерапији са модулисаним интензитетом снопа (енгл. *intensity modulated stereotactic radiotherapy*). Уколико уређај зарад прецизније испоруке зрачења током озрачивања омогућава и сликање пацијента говоримо о стереотаксичној радиотерапији вођеном сликом (енгл. *image-guided stereotactic radiotherapy*). Примери оваквих уређаја су *CyberKnife* (сајбер нож) и *Varian Edge Radiosurgery System*.

Главне индикације за примену SEBI технике су локализовани малигни тумори малих димензија ( $< 4$  cm) и олигометастазе. Овом техником се избегава прекомерно излагање зрачењу критичних структура, па је погодна за третирање радиорезистентних подручја. Најчешће се користи за лечење малих тумора позиционираних у мозгу, плућима, јетри, простати, пределу главе и врата, панкреасу и кичми [130].

## 2.5 Металне наночестице као радиосензибилизатори у фотонској радиотерапији

Када се говори о системима и техникама за прецизну испоруку дозе путем фотонске радиотерапије мора се имати у виду неселективност фотонског зрачења. Микроскопски пресеци релевантних фотонских интеракција нису осетљиви на разлике у структури и понашању које постоје између нормалних и туморских ћелија, већ зависе само од густине и атомског састава материје са којом фотони ступају у интеракцију. На том трагу, разматра се употреба материјала који би могли да фаворизују апсорпцију фотона у тумору, те даље поспеше прецизност испоруке дозе и отклоне ограничења скопчана са неселективношћу. Као главни кандидати препознати су материјали велике густине са великим уделом атома високог атомског броја. Увођењем у тумор, захваљујући већем укупном микроскопском preseку за фотонске интеракције од околног ткива, потенцијално доводе до локалног повећања дозе у фотонској радиотерапији. Рана истраживања у оквиру ове теме била су посвећена могућој примени јода, који се већ користио као контрастно средство у радиографији [131–133]. Током година, истраживања су се усмеравала на потенцијалну примену металних фолија [134] и микросфера [135], да би се коначно фокусирао на примену металних наночестица (МНЧ). Са металним наночестицама, у елементарном облику, површински обложеним или функционализованим, постиже се најбоља специфичност везивања за циљане структуре и најбоља локализација дозе зрачења [136, 137].

Употреба МНЧ као селективног радиосензибилизатора у фотонској радиотерапији се интензивно истражује током последње две деценије. Подешавањем структуре, величине и облика наночестица постиже се да оне поприме јединствена физичка и хемијска својства. МНЧ, а посебно наночестице злата, сребра

## 2. Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака

и платине, показују добру биокомпатибилност. Површинском модификацијом и функционализацијом наночестица могуће је утицати на специфичност њиховог везивања за циљане структуре. Захваљујући већем атомском броју и густини, металне наночестице апсорбују више  $X$  или  $\gamma$ -зрака него ткиво које их окружује. Када се уведу селективно у циљану запремину, што може да буде и унутарћелијска структура попут једра, МНЧ доводе до повећања енергије предате локално, посредством краткодметног секундарног зрачења произведеног примарним фотонима. На овај начин, усмеравањем депоноване енергије на жељену структуру (нпр. ћелију тумора, њено јдро или молекул ДНК) и заштитом околних здравих ћелија од нежељених радијационих ефеката, побољшава се терапеутски однос радиотерапије. Интересовање за радиосензибилизујући потенцијал МНЧ је део ширег текућег истраживања које тежи да многа јединствена својства наночестица искористи у медицинске сврхе [15, 138–142]. Посебно место у тим истраживањима заузимају наночестице злата (AuНЧ). За то постоји неколико разлога: релативно лако се производе у широком спектру различитих облика и величина, омогућавају једноставно површинско облагање и функционализацију, а карактерише их и добра биокомпатибилност. Када су прикладно обликоване и/или функционализоване, AuНЧ остварују високу специфичност везивања и могу се селективно испоручити ћелијама, па чак и унутарћелијским компонентама [14, 143, 144]. Висока атенуација нискоенергетских фотона и знатна биокомпатибилност многих МНЧ, чини МНЧ погодним кандидатима и за контрастна средства у медицинској радиографији. Комбиновани терапеутски и дијагностички потенцијал МНЧ истражује се у новооснованој области *нанотераностике* (енгл. *nanotheranostic*) [145–148].

Прво *in vivo* истраживање које је испитивало утицај МНЧ на исход фотонске радиотерапије публиковано је 2004. године. Мишеви, којима су интравенозно биле убризгане AuНЧ пречника 1,9 nm, озрачени су 250 kVp  $X$ -зрацима. Током озрачивања, концентracија злата у тумору је била око 8 пута већа него у околном ткиву. У свом раду, Хејнфелд и сарадници су навели да је степен преживљавања након једне године износио 86%, у односу на 20% када су употребљени само  $X$ -зраци (без AuНЧ) и 0% када су употребљене само AuНЧ (без озрачивања) [16]. Најочигледнија корист додавања атома високог атомског броја тумору огледа се у већој апсорпцији  $X$ -зрака путем фотоелектричног ефекта (видети поглавље (2.4.2)), а последично и повећању предате дозе тумору. Подстакнут резултатима истраживања [16], Чо је спровео прелиминарну Монте Карло студију о могућем повећању дозе коришћењем AuНЧ [20]. Монте Карло прорачунима је симулирано неколико модалитета радиотерапијских третмана: телетерапијски третмани који користе фотонске снопове енергија 140 kVp, 4 MV и 6 MV, и брахитерапијски извор  $^{192}\text{Ir}$ . Тумор са уведеним наночестицама моделован је као хомогена смеша ткива и злата, за три различите концентрације злата (7 mg, 18 mg и 30 mg злата по граму ткива). Очекивано, већи утицај на дозу предату тумору забележен је код нискоенергетских фотона. За најнижу концентрацију злата процењен је пораст дозе од око 110% за 140 kVp, око 7% за  $^{192}\text{Ir}$  и око 1,5% за преостала два модалитета.

Бројна *in vivo* и *in vitro* истраживања која су уследила, наставила су да потврђују делотворност радиосензибилизације металним наночестицама, али и да показују да поред физичке, битну улогу у процесу радиосензибилизације имају



хемијска и биолошка компонента [17–19, 136, 149–159]. У овим истраживањима, вођени Чоовим и резултатима других Монте Карло студија, претежно су коришћени фотони нижих енергија, мада је извештајан број истраживања разматрао и утицај МНЧ у високоенергетским фотонским пољима. Упркос обећавајућим закључцима преклиничких истраживања, клиничка истраживања о потенцијалу МНЧ као радиосензибилизатора у фотонској радиотерапији су веома ретка и притом се не односе на потенцијално најбоље кандидате међу металним наночестицама, што су наночестице злата, сребра и платине. До сада покренута клиничка истраживања, ограничена само на наночестице гвожђа, гадолинијума и хафнијума, ипак указују на предности овог вида терапије [142].

Током протеклих петнаестак година начињени су важни кораци на путу разумевања механизма укључених у процес радиосензибилизације металним наночестицама, које су данас препознате као перспективан радиосензибилизатор фотонске радиотерапије. Убрзо након експеримента Хејнфелда и сарадника [16], утврђено је да побољшање ефекта радиотерапије не може у потпуности да буде приписано физичким механизмима, већ да битну улогу има и утицај наночестица на исход хемијских реакција [136, 154]. Хемијска компонента радиосензибилизације се огледа пре свега у поспешењу производње реактивних врста, што није директно корелисано са повећаном апсорпцијом фотона. Несклад између уочених биолошких одговора и степена радиосензибилизације процењеног само на основу физичких и хемијских механизма, указао је да поред физичке и хемијске, битну улогу у процесу радиосензибилизације има и биолошка фаза [160, 161]. Она се односи на регулацију механизма оксидативног стреса, регулацију животног циклуса ћелије, регулацију ефекта посматрача, индуковање апоптозе и аутофагије [162]. Механизми који чине сваку од три компоненте и њихови доприноси радиосензибилизацији, међутим, остају недовољно расветљени и предмет су актуелних истраживања. У оквиру анализе физичких механизма радиосензибилизације, као главни задатак издваја се истраживање утицаја циљане доставе металних наночестица на поспешивање ефикасности и специфичности депонавања енергије зрачења.



## Глава 3

# Монте Карло прорачуни у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама

Проучавање механизма радиосензибилизације металним наночестицама захтева познавање расподеле дозе, не само на нивоу ткива, већ на ћелијском и субћелијском нивоу. Висока тачност одређивања дозе представља предуслов за успостављање узрочно-последичне везе заједничког дејства јонизујућег зрачења и МНЧ на биолошки систем и потоњег одговора биолошког система. Током истраживања за потребе дисертације, битан корак је начињен идентификовањем најпоузданијих метода за процену расподеле дозе на различитим просторним скалама. Ова глава је написана са идејом да, између осталог, понуди и образложење на питање *зашто Монте Карло (МК) симулације и зашто МК симулације базиране на софтверском алату GEANT4*. У глави је, такође, указано на пробарана истраживања спроведена током претходних година.

Дозиметријско мерење као метода процене потенцијала радиосензибилизације МНЧ је веома ретко у употреби. Постоји неколико дозиметријских метода које се користе, међутим нити једна до сада развијена метода мерења није понудила задовољавајући квалитет процене дозе на субћелијском нивоу. За сваку од њих је пријављен недостатак прецизности мерења или флексибилности при поставци експеримента [27]. Аналитичке технике могу да буду погодне само за дозиметријске прорачуне најједноставнијих геометријских система, чиме је њихова примена у процени потенцијала фотонске радиотерапије поспешене МНЧ у великој мери ограничена. Рачунарске МК симулације базиране на поузданим микроскопским пресецима за физичке интеракције, добијеним из експеримената са елементарним честицама на акцелераторима и истраживачким нуклеарним реакторима, осим што су супериорне у погледу поузданости резултата, неретко представљају једини сувисли избор при процени дозиметријских величина (посебно нано-, али и микродозиметријских). У случају прорачуна макроскопских величина, попут апсорбоване дозе, несигурност резултата добијених нумеричким експериментима је вишеструко нижа од мерне несигурности резултата дозиметријских мерења и аналитичких техника.

### 3.1 Монте Карло симулације у преклиничким истраживањима

Значајно место у мултидисциплинарним преклиничким истраживањима везаним за радиотерапију поспешену наночестицама имају дозиметријски прорачуни засновани на МК симулацијама транспорта зрачења кроз ткива. Ови нумерички експерименти се користе за процену повећања терапеутске ефикасности услед циљаног увођења МНЧ. Они могу моделовати биолошке структуре са уведеним наночестицама, израчунати расподелу дозе унутар њих и испитати ефикасност различитих типова наночестица у различитим сценаријима озрачивања. Будући да су биолошке структуре које могу бити циљане у радиотерапијском третману од милиметарских до нанометарских димензија, постоји потреба да симулације имплементирају и концепте нанодозиметрије [163]. Како је технологија производње и инжењеринга наночестица напредовала [164–167] и како су спроведени први обећавајући *in vivo* и *in vitro* експерименти на животињама који користе МНЧ за лечење тумора зрачењем [16, 149, 151], истраживања која су се фокусирали на микро- и нанодозиметријски аспект терапије зрачењем су интензивирани [29, 168–175].

МК студије превасходно за циљ имају прорачун фактора повећања дозе (*DEF*, енгл. *dose enhancement factor*), који се дефинише као однос апсорбоване дозе у посматраној запремини са и без наночестица. Вредност фактора повећања квантитативно изражава могућност испоручивања веће апсорбоване дозе тумору циљаним увођењем металних наночестица. Ови прорачуни генерално могу да се сврстају у две групе симулација. Почетна истраживања заснована на МК симулацијама која су покушала да расветле могућности повећања дозе металним наночестицама, моделовала су циљану запремину (нпр. цео тумор или ћелију тумора са уведеним наночестицама) као хомогену смешу ткива и метала, са уделима који одражавају концентрацију уведених МНЧ [20, 21, 176, 177]. У другој групи симулација, уведене наночестице моделоване су као засебне целине (најчешће наносфере) расподељене унутар запремине тумора [22–24, 29, 175, 178–189]. Структурирана репрезентација наночестица у симулацијама потоњих истраживања захтевала је детаљније моделовање транспорта зрачења, како би се одредила расподела депоноване енергије на микро- и нанометарским скалама. Значај детаљних алгоритама за транспорт наелектрисаних честица (првенствено електрона) за анализу ефеката у радијационој онкологији, укључујући алгоритме са детаљном представом путање честице (*TS* алгоритми од енгл. *track structure*), препознат је и раније, пре најмање три деценије [190–196]. *TS* модели би требало да омогуће праћење транспорта примарних и секундарних честица од догађаја до догађаја, симулирајући сваку појединачну интеракцију, чиме би симулацију транспорта могли да начине егзактно. Међутим, ови алгоритми су прорачунски захтевни, те стога погодни само када се анализира транспорт у срединама са малим бројем атома (нпр. у субмилиметарским запреминама или у ретким гасовима). Студије са засебно моделованим наночестицама истраживале су образце депоновања енергије око једне наночестице за различите сценарије зрачења [22, 179, 184, 188], претпостављале су одређену расподелу МНЧ унутар циљане запремине [23, 24, 29, 175, 178, 180–183, 185] или су разматрале наночестичне кластере [186, 187, 189]. Осим израчунавања фактора повећања

дозе, преклиничке МК студије усмерене су и на одређивање просторне расподеле депоноване енергије зрачења унутар релевантних ћелијских компоненти. Ово се постиже кроз прорачун микродозиметријских величина, попут специфичне и линијске енергије, или кроз нанодозиметријске прорачуне који обезбеђују детаљне информације о интеракцијама [179, 197–201].

С обзиром да не узимају у обзир чињеницу да се део енергије зрачења депонује у самим наночестицама, симулације са хомогенизованом репрезентацијом имају тенденцију да прецене фактор повећања дозе. Приступ са структурираном репрезентацијом наночестица може у великој мери да превазиђе овај проблем, али је његова примена ограничена на геометрије милиметарских и субмилиметарских димензија, што је мање од величине многих тумора. Наиме, како димензије релевантних унутарћелијских структура и уведених наночестица намећу потребу за микрометарском и нанометарском резолуцијом прорачунате расподеле апсорбоване дозе, сложеност физичких модела којим се описује транспорт зрачења на нанометарској скали чини време извршавања МК симулација на макроскопском нивоу неприхватљиво дугим и поред оптимизоване употребе рачунарских ресурса. Чињеница да део енергије коју зрачење предаје у сударима остаје унутар самих наночестица испитивана је у више истраживања заснованих на МК симулацијама. Резултати који показују да су вредности *DEF* добијене из симулација које моделују присуство МНЧ као хомогену смешу метал-вода или метал-ткиво прецењене могу се наћи у неколико публикација [23, 178, 180, 181]. У неким истраживањима овај закључак је базиран на запажању да *DEF* показује нелинеарну зависност од пречника или запремине наночестица, при чему његова вредност опада са величином наночестица, што је приписано вероватнијој апсорпцији секундарног зрачења у већим МНЧ. Сва споменута истраживања су се ослањала на постојеће симулационе моделе електронских интеракција који су засновани на алгоритмима са кондензованим историјама наелектрисаних честица (*CH* алгоритми од енгл. *condensed history*) [202–204], јер су *TS* модели који описују транспорт електрона у чврстој материји доступни тек од недавно и то само за злато. *TS* модели за еластично расејање електрона, екситационе интеракције на електронском омотачу и јонизацију злата, које су развили Саката и сарадници [205, 206], од децембра 2021. године су по први пут доступни у једном коду за симулацију транспорта јонизујућег зрачења – у МК софтверском алату *GEANT4* (верзија 11.0). Саопштени нивои до којих је *DEF* прецењен симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом циљане запремине, односе се на различите посебне случајеве и донекле су недоследни у претходним истраживањима. Ове недоследности, осим што одражавају различите квалитете снопа и геометрије циљане запремине, понекад потичу од недовољно поткрепљеног избора за вредности подесивих параметара у физичким моделима на којима се заснивају симулације.

Извесна неслагања резултата радиобиолошких експеримената са предвиђањима заснованим на дозиметријским прорачунима указују на потребу за развијањем нових симулационих модела високе верности за прорачун дозиметријских величина у разним терапијским сценаријима [25–27, 207, 208]. Нови модели би требало да одражавају природу и структуру физичких процеса (попут јонизације и екситације електронског омотача, емисије закочног зрачења и деекситаације емисијом Ожеових електрона) који претходе хемијским и биолошким механизмима

радиосензибилизације (као што су повећана производња слободних радикала, регулација животног циклуса ћелије, регулација ефекта посматрача и индуковање апоптозе), као и да укажу на који начин и у којој мери карактеристике физичких процеса условљавају хемијске и биолошке механизме. У МК студијама које се спроводе у циљу разумевања механизма радиосензибилизације и квантификовања повезаности дозе и терапијског одговора, препозната је потреба за применом мултивеличинског дозиметријског концепта, који обухвата прорачуне дозе на различитим скалама (макро-, микро- и/или наноскали) [28–31, 209].

Макродозиметријски прорачуни који са физичког становишта процењују степен радиосензибилизације увођењем МНЧ спроводе се од најранијих истраживања у овој области. Они захтевају најмање детаљну симулацију транспорта јонизујућег зрачења, како у погледу примењених физичких модела, тако и у погледу геометријске репрезентације региона од интереса. Ово их, са једне стране, чини најједноставнијим за моделовање и најмање захтевним у погледу рачунарских ресурса, док их са друге стране чини најмање релевантним. Прорачуни са макроскопском резолуцијом занемарују чињеницу да потенцијал радиосензибилизације МНЧ зависи од геометријских карактеристика наночестица и њихове позиције у односу на радиосензибилне компоненте ћелије, те је макроскопска резолуција од интереса само код процене *просечног* повећања дозе. Са повећањем циљане резолуције просторне расподеле прорачунате дозе усложњава се и процес моделовања у оквиру симулација, те расте потреба за рачунарским ресурсима.

Нанодозиметријске симулације, које заузимају кључно место у мултивеличинском дозиметријском концепту, могле би да обезбеде информације потребне за детаљнији увид у физичке механизме радиосензибилизације. Међутим, примена детаљних нанодозиметријских прорачуна је у великој мери ограничена некомплетношћу и нефлексибилношћу до сада развијених физичких модела, комплексношћу захтеваних геометријских модела и неефикасношћу извршавања симулације. Мултивеличински дозиметријски концепт обједињује дозиметријске концепте на различитим скалама, кроз идентификовање и моделовање региона различитих приоритета са геометријским и физичким моделима различитих нивоа реалистичности, са циљем оптимизације исхода МК истраживања.

### 3.2 Монте Карло кодови у преклиничким истраживањима

Монте Карло симулације транспорта зрачења у преклиничким истраживањима везаним за радиотерапију поспешену металним наночестицама спровођене су преваасходно у јавно или комерцијално доступним МК софтверским кодовима.

МК кодови могу да се сврстају у кодове опште или специфичне намене. Кодови опште намене су пројектовани тако да могу да одговоре на широк спектар проблема у радијационој физици. Овакав захтев постављен пред кодове опште намене неминовно узрокује њихову високу сложеност, због чега је надоградња њихове функционалности најчешће компликован и захтеван задатак. Када се приступа моделовању неког специфичног проблема, стога је упутно радити на развоју једноставнијих, високо специјализованих кодова – тзв. кодови специфичне намене.

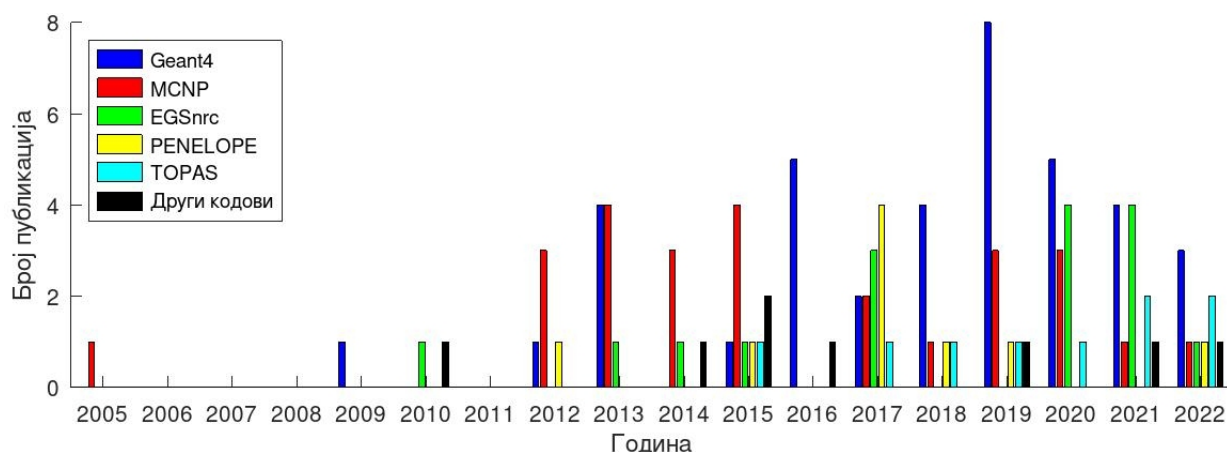
Због нефлексибилности, временом, функционалност најуспешнијих кодова специфичне намене неретко бива имплементирана у неком од кодова опште намене. Примена кодова специфичне намене у анализи радиосензибилизујућег ефекта наночестица у радиотерапији ограничена је на најједноставније геометријске форме.

Друга важна подела МК кодова је према нивоу реалистичности примењених алгоритама за транспорт јонизујућег зрачења. Ови алгоритми према начину третирања честичног транспорта могу да се сврстају у једну од две опште категорије, обе поменуте у претходном поглављу: алгоритми са детаљном представом путање честице (*TS* алгоритми) и алгоритми са кондензованом историјом наелектрисане честице (*CH* алгоритми) (за више детаља погледати 3.3). МК кодови који имплементирају *TS* моделе подржавају симулације које могу да пруже реалистичан и детаљан увид у транспорт честица, симулирањем сваке интеракције појединачно. Доступни МК кодови већ дуго рутински примењују овај приступ за моделовање транспорта електрично неутралних честица. Међутим, имплементација *TS* модела у симулацијама транспорта наелектрисаних честица знатно је захтевнија у погледу ресурса и до данас остаје ограничена доступном снагом савремених рачунара, али и недовољним познавањем микроскопских пресека за интеракције ових врста зрачења. Због ових ограничења и зарад ефикаснијег извршавања, већина МК кодова примењује *CH* моделе за транспорт наелектрисаних честица, који почивају на идеји да је оправдано више физичких интеракција које појединачно не утичу знатно на историју честице апроксимирати једним догађајем. Инхерентни недостатак МК кодова који користе *CH* моделе је ниска просторна резолуција, због чега постоји перманентна потреба за коришћењем *TS* модела. Ауторски тим МК фрејмворка *GEANT4-DNA* развио је *TS* моделе за симулацију транспорта електрона, протона и 10 различитих врста јона у течной води [210], као и *TS* моделе за симулацију транспорта електрона у злату [206,211] и кроз ДНК молекулу [212]. Француска Комисија за алтернативну и атомску енергију (енгл. *French Alternative Energies and Atomic Energy Commission*) развила је моделе који описују транспорт електрона [213], протона и јона у силицијуму [214]. Сви наведени модели су доступни у отвореном софтверу *GEANT4*. МК код *PHITS* омогућава *TS* симулације транспорта електрона, протона и јона угљеника у течной води [215,216]. Мање детаљни модели за симулацију појединачних интеракција електрона до енергија од свега неколико eV доступни су и у МК кодовима попут *MCNP6* [217], *PENELOPE* [218], *PARTRAC* [219] и *NOREC* [220,221].

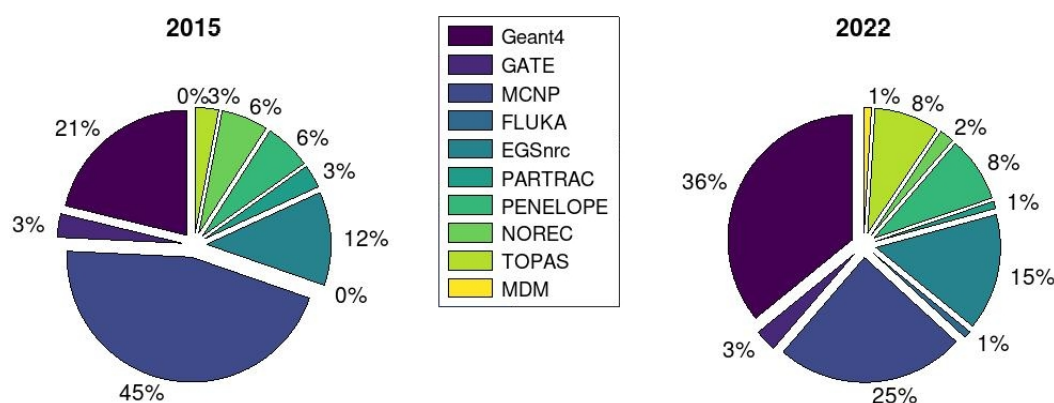
Евалуација јавно и комерцијално доступних МК кодова за транспорт зрачења и сагледавање њихових могућности, како би се утврдило који од њих могу да одговоре на захтеве истраживања планираних у оквиру дисертације, започета је испитивањем база података *PubMed* и *ScienceDirect*. У наставку су представљени резултати испитивања који се односе на радове објављене до краја 2022. године. Претрагом која се односила на појам радиосензибилизације установљено је да интерес истраживача и медицинских радника за могућност радиосензибилизације датира још од четрдесетих година прошлог века [222], као и да број оригиналних научних публикација (у испитиваним базама података) које садрже кључне речи *radiosensitization*, *radiosensitizer*, *dose enhancement* или *physical enhancement* износи 6033 за *PubMed* и 3229 за *ScienceDirect*<sup>1</sup>. Претрагом која се односила

<sup>1</sup>Неке публикације могу да се пронађу у обе базе података.

на наночестице као агенсе радиосензибилизације (додатан захтев је био да публикација садржи кључну реч *nanoparticle(s)*, *nanorod(s)*, *nanoplate(s)* или *nanocube(s)*) установљено је да се у бази *PubMed* налази 721 оригинална научна публикација, а у бази *ScienceDirect* 312. Уколико се постави захтев да публикација треба да садржи и кључну реч *Monte Carlo*, у базама *PubMed* и *ScienceDirect* могуће је пронаћи 146 и 52 оригиналне научне публикације, респективно. Када је реч о појединачним МК кодовима, утврђено је да се најчешће коришћене кључне речи међу овим студијама односе на *GEANT4*, *EGSnrc* и *MCNP*. *GEANT4* се као кључна реч у овим публикацијама појављује у 38 различитих оригиналних научних публикација, *EGSnrc* у 16, а *MCNP*, *MCNPX*, *MCNP5* или *MCNP6* у 26. Стубичасти графикон на слици 20 приказује како се током година мењала учестаност примене најзначајнијих МК кодова у истраживањима о радиосензитивном потенцијалу наночестица. На слици 21 приказана је заступљеност ових кодова у публикацијама до краја 2015 (када је урађена прва евалуација доступних МК кодова) и до краја 2022. године.



**Слика 20.** Број оригиналних научних публикација по годинама, које се односе на примену неколико најчешће коришћених МК кодова у истраживањима радиосензибилизације наночестицама. Поље Други кодови укључује МК кодове *GATE*, *FLUKA*, *PARTRAC*, *NOREC* и *MDM*. Подаци су добијени испитивањем база података *PubMed* и *ScienceDirect*.



**Слика 21.** Релативна заступљеност неколико најчешће коришћених МК кодова у МК симулацијама посвећеним анализи радиосензибилизације наночестицама до краја 2015. и до краја 2022. године. Подаци су добијени испитивањем база података *PubMed* и *ScienceDirect*.



Просторна резолуција МК кодова при прорачуну расподеле дозе ограничена је минималном енергијом до које је могуће пратити транспорт електрона при њиховом успоравању услед интераговања са средином кроз коју пропадају. Стандардни *СН* модели имплементирани у МК кодовима валидни су на енергијама изнад 1 keV и погодни су само за макроскопске прорачуне. Најбоља просторна резолуција која може да се постигне овим моделима је неколико редова величина већа од димензија радиосензитивних ћелијских структура у ћелији и уведених наночестица. Централно место за прорачун депоновања енергије зрачења на микро- и наноскали у фотонској радиотерапији припада физичким моделима којим се описују интеракције нискоенергетских електрона (испод 1 keV). У наставку поглавља су укратко представљени евалуирани МК кодови, са фокусом на ниво реалистичности моделовања транспорта електрона.

### 3.2.1 *MCNP*

*MCNP* је комерцијални МК код за симулацију транспорта честица кроз материју, развијен у програмском језику *Fortran* 1977. године у Националној лабораторији Лос Аламос (енгл. *Los Alamos National Laboratory*). Овај софтвер је резултат вишегодишег рада на припајању свих функционалности неколико постојећих МК кодова специфичне намене, зарад стварања првог МК кода опште намене за симулацију транспорта зрачења. Током двадесетак година, *MCNP* је дозвољавао да се симулира само транспорт фотона, неутрона и електрона. У новијим верзијама, након интеграције МК кода *LANET* у *MCNP* [223], могуће је пратити транспорт 37 врста честица у широком опсегу енергија. Многе напредне функције имплементране у *MCNP* чине га моћним алатом за симулацију сложених система и једноставно спровођење детаљних анализа добијених резултата [224].

До најновије верзије МК кода *MCNP* (*MCNP6*) електронске интеракције су моделоване *СН* алгоритмима који су засновани на аналитичким и семианалитичким теоријама вишеструког расејања попут Гоудсмит-Сандерсенове теорије за узорковање угаоног скретања [202] или Ландауове теорије за узорковање енергетских губитака [225]. Није било могуће пратити транспорт електрона за енергије ниже од 1 keV, те су претходне верзије биле погодне само за макродозиметријске прорачуне. *MCNP6* је унапредио транспорт нискоенергетских фотона и електрона, и тиме начинио искорак у микро- и нанодозиметријске симулације. Имплементирана је метода за симулацију појединачних интеракција електрона са материјом, са циљем да се примењује тамо где *СН* метода није погодна, што се односи на транспорт електрона енергија мањих од 1 keV. У код су укључени микроскопски пресеци за четири основне електронске интеракције у опсегу од 10 eV до 100 GeV: еластично расејање, јонизација атома, екситација електронског омотача и емисија закочног зрачења. Њихов главни недостатак је изузетно висока несигурност на најнижим енергијама. Осим тога, примена ових микроскопских пресека ограничена је на хладне и неутралне атоме, због чега није могуће разматрати молекуларне ефекте, ефекте структуре материјала у течном или чврстом стању и ефекте услед кретања мете [217].

Начињен је и напредак у моделовању релаксације електронског омотача атома, који је омогућио да се у коду *MCNP6* може разматрати готово 3000 различитих прелаза између 29 поднивоа [217], уместо максимално 5 различитих прелаза

између  $K$  и  $L$  љуски колико је било могуће симулирати у претходним верзијама МК кода *MCNP*.

### 3.2.2 *GEANT4*

*GEANT4* је МК софтверски алат отвореног кода објављен 1998. године, првобитно развијен за симулацију честичних интеракција у физици високих енергија [226, 227]. Написан је у програмском језику *C++* и базиран на објектно оријентисаној парадигми и модуларном дизајну, што га чини погодним за прилагођавање и даљу надоградњу у погледу функционалности. *GEANT4* данас обухвата готово све релевантне физичке процесе. Модели за транспорт честица који су имплементирани у *GEANT4* омогућавају симулацију транспорта највећег броја различитих врста честица међу МК кодовима и решавање најширег спектра проблема, укључујући истраживања у оквиру нуклеарне, медицинске, акцелераторске и физике високих енергија [228–230].

У *GEANT4* алату су, осим стандардних *CH* модела за симулацију транспорта електрона, имплементирани и унапређени *CH* модели који су погодни за симулирање интеракција нискоенергетских електрона и фотона са материјом, тзв. *Penelope* [231, 232] и *Livermore* физички модели [233, 234]. Са циљем да се побољша просторна резолуција, ови модели користе хибридни приступ за моделовање електронског транспорта до веома ниских енергија. Симулације меких судара (интеракције које појединачно доводе до веома малих промена у начину кретања електрона) засноване су на теорији вишеструког расејања и континуалног успоравања, док се тврди судари (интеракције са великим енергетским губицима или значајним променама правца кретања електрона) симулирају дискретно (тј. појединачно). Електронске интеракције које могу да се симулирају појединачно су еластично расејање, јонизација атома и емисија заочног зрачења. Физички модели *Penelope* и *Livermore* су применљиви на енергијама изнад 50 eV и 10 eV, респективно. Ипак, због високе несигурности микроскопских пресека на најнижим енергијама, *Penelope* и *Livermore* физички модели су типично препознати као валидни само на енергијама већим од 250 eV и 100 eV, респективно [211]. Такође, ови модели у разматрање не укључују молекулску структуру, тј. утицај везаности атома у једињењима.

*GEANT4-DNA* пројекат је осмишљен са идејом да надогради функционалност *GEANT4* алата тиме што ће да омогући симулацију раних биолошких ефеката изазваних јонизујућим зрачењем на субћелијском нивоу [235]. Захваљујући томе што је фрејмворк *GEANT4-DNA* у потпуности укључен у *GEANT4*, данас је помоћу *GEANT4* алата могуће спровести *TS* симулације електрона у течной води, злату и ДНК молекулу до веома ниских енергија (од свега неколико eV) [206, 210–212]. *TS* физички модели су развијени за еластично расејање, јонизацију атома, екситацију електронског омотача, вибрациону екситацију и везивање електрона за молекул. Како не постоји довољно експерименталних података који би могли поуздано да испитају тачност физичких модела за постизање нанометарске резолуције у прорачунима расподеле дозе, *GEANT4-DNA* пружа различите *TS* моделе за физичке интеракције нискоенергетских електрона у течной води (видети поглавље 3.3.3) [210].

*GEANT4* омогућава симулацију релаксације електронског омотача за све елементе са атомским бројем између 6 и 100 [236–238]. Релаксација атома се моделује у две фазе. У првој фази се симулира стварање упражњених електронских места у атому путем интеракција, док се у другој фази симулира повратак атома из побуђеног у основно стање. Прелазак електрона на нижи енергетски ниво (или подниво) одвија се уз емисију карактеристичних X-зрака, Ожеових или Костер-Кронигових електрона<sup>2</sup>. Вероватноће радијативних и нерадијативних прелаза и енергије емитованих честица добијене су из Ливерморове библиотеке података о електронском омотачу атома (*EADL*, енгл. *Evaluated Atomic Data Library of the Lawrence Livermore National Laboratory*) [239]. Ова база пружа обимну количину података за изоловане, неутралне атоме, укључујући податке о поднивоима, радијативним и нерадијативним прелазима.

### 3.2.3 *GEANT4* фрејмворци

*GEANT4* је МК софтверски алат кога одликује изузетна флексибилност у поставци и анализи нумеричких експеримената који укључују транспорт честица. Корисницима су омогућени потпуна контрола над свим корацима у симулацији транспорта и детаљан увид у све симулиране физичке процесе. Међутим, овладавање знањима која су потребна за стручно коришћење *GEANT4* изискује дуготрајну и захтевну обуку. Од корисника се захтева, између осталог, добро познавање објектно оријентисане програмске парадигме, програмског језика *C++*, сложене структуре *GEANT4* алата и модела којим су описани физички процеси. Како би се поједноставила употреба *GEANT4* за решавање проблема у медицинској физици, развијено је неколико софтверских фрејмворка као што су *GAMOS* [240], *GATE* [241] и *TOPAS* [242, 243].

*GAMOS*, *GATE* и *TOPAS* су *GEANT4* апликације једноставне за коришћење, које пружају скуп једноставних наредби за креирање *GEANT4* симулација. Оне корисницима нуде могућност да искористе велики део функционалности МК алата *GEANT4* за симулације у оквиру медицинске физике, без познавања програмског језика *C++* и са најосновнијим познавањем основног пакета *GEANT4*. Додатно, корисницима ових апликација који знају *GEANT4* и *C++* остављена је могућност да писањем сопствених функција на начин који је уобичајен у софтверском алату *GEANT4* постигну флексибилност у раду и прошире основну функционалност апликација.

Развој *GEANT4* алата праћен је годишњим објављивањима главних верзија овог софтвера. Како би нове верзије фрејмворка *GATE* и *TOPAS* биле компатибилне са најновијим издањем МК алата *GEANT4*, једном годишње се објављују главне верзије ова два фрејмворка. За разлику од њих, главне верзије фрејмворка *GAMOS* објављују се ређе, једном у неколико година. Најновије издање овог софтвера *GAMOS 6.2.0* компатибилно је са *GEANT4 10.06.p02* (у међувремену, до 15. септембра 2023, *GEANT4* је доживео још три главна издања).

---

<sup>2</sup>*GEANT4* у симулацијама не разликује Ожеове и Костер-Кронигове прелазе, па су и Ожеови и Костер-Кронигови електрони означени као Ожеови електрони.

### 3.2.4 *PENELOPE*

*PENELOPE* је МК код опште намене за симулацију транспорта електрона, позитрона и фотона у енергетском опсегу од 50 eV до 1 GeV [231, 244]. Физички модели којима су у *PENELOPE* описани транспорт честица и релаксација атома касније су уграђени и у МК код *GEANT4* [232] (за више детаља о *PENELOPE* моделима за електронске интеракције погледати 3.2.2 и 3.3.2).

### 3.2.5 *EGSnrc*

*EGSnrc* је МК софтвер отвореног кода опште намене за симулацију спрегнутог транспорта електрона и фотона [245]. Најнижа енергија на којој се прати њихов транспорт и изнад које се симулирају релаксациони процеси је 1 keV, те је овај код преваходно погодан за макроскопске симулације.

*EGSnrc* примењује хибридни *CH* приступ за симулирање електронског транспорта. У оквиру хибридног приступа, за експлицитно симулирање електронских интеракција доступни су модели за еластично расејање, јонизацију атома и емисију заочног зрачења. Услов за покретање дискретног третмана електрона дефинише корисник кода. Од овог услова се одступа само ако је електрон довољно близу границе са суседним материјалом. Наиме, да би се избегла некоректна примена теорије вишеструког расејања, *EGSnrc* омогућава да се експлицитно симулирају електронски судари када год су електрони на растојању од границе мањем од прописаног. Подразумевано прописано растојање једнако је трострукој дужини средњег слободног пута за еластично расејање. Такође, у коду је могуће симулирати релаксацију електронског омотача.

### 3.2.6 *FLUKA*

*FLUKA* је бесплатан МК код опште намене за симулацију транспорта хадрона, тешких јона и фотона [246]. Енергетски опсег у ком су валидни физички модели имплементирани у коду је веома широк, па је тако електроне могуће пратити у опсегу од 1 PeV до 1 keV, а фотоне од 1 PeV до 100 eV. Транспорт електрона (и других наелектрисаних честица) се углавном одвија према алгоритму са кондензованим историјама наелектрисаних честица [247], који је развијен специфично за МК код *FLUKA*. Како би се обезбедила валидност Молијерове теорије и како би се избегли артефакти због преласка наелектрисаних честица преко границе геометријске целине, имплементиран је и алгоритам за једноструко расејање заснован на Радерфордовој формули [248]. Како је утврђено да је овај алгоритам изузетно користан и за решавање проблема код транспорта електрона нижих енергија и расејања електрона уназад, посебно у материјалима са високим редним бројем, једноструко расејање може да се користи у оквиру хибридног *CH* приступа за симулирање електронског транспорта. Корисник може да дефинише енергетски праг изнад ког се експлицитно симулирају производња и транспорт секундарних електрона (минимална вредност износи 1 keV). Примена овог кода је ограничена на прорачун дозе са макроскопском прецизношћу.

### 3.2.7 Монте Карло кодови специфичне намене

Транзиција од макроскопских МК симулација ка микро- и наноскопским симулацијама за анализу утицаја зрачења на биолошки систем кретала се путем развоја МК кодова специфичне намене за симулирање транспорта електрона до веома ниских енергија (неколико eV) помоћу *TS* алгоритама. Имплементирани *TS* модели развијени су за транспорт у води и евентуално ДНК молекулу, кључним компонентама ћелије. Изузеци су *GEANT4-DNA* (погледати 3.2 и 3.3) и *MDM* (са мање детаљним моделима) који осим у води могу да симулирају транспорт електрона у другим материјалима [249]. У значајне МК *TS* кодове специфичне намене убрајају се и *KURBUC* [250], *NOREC* [220], *MC4* [251] (пројектовани само за воду), те *SPA100* [252, 253] и *PARTRAC* [219] (пројектовани за течну воду и ДНК). Напредак начињен кроз развој ових кодова довео је до имплементације *TS* приступа у МК кодовима опште намене. У том погледу, највише је постигнуто са софтверским алатом *GEANT4* у ком је омогућено, захваљујући припајању *GEANT4-DNA* фрејмворка, коришћење неколико различитих скупова података са микроскопским пресецима.

Несигурност микроскопских пресека за интеракције и ниво реалистичности имплементираних алгоритама разликује се од кода до кода. Иако су микро- и посебно нанодозиметријски прорачуни осетљиви на ове разлике [254], оне неће бити разматране у наставку ове главе. Наиме, кодовима специфичне намене припада споредна улога у микро- и нанодозиметријским симулацијама. Са једне стране они су изузетно нефлексибилности и ограничени на узак спектар проблема, а такође и превазиђени након имплементација *TS* алгоритама у кодовима опште намене. Ограничавајући фактор је и то што ови кодови углавном нису јавно доступни.

## 3.3 Физички модели транспорта електрона у Монте Карло коду *GEANT4*

Када се користе за анализу радиотерапеутских техника, *TS* и *CH* симулације се првенствено разликују у начину третмана транспорта електрона. Кретање секундарних електрона кроз ткива, произведених током радиотерапије, карактерише веома велики број интеракција са малим енергетским губицима. Средње дужине слободног пута ових електрона су неколико редова величине мање од региона од интереса за дозиметријске прорачуне (тумор и околно ткиво), али су истовремено упоредиве са димензијама релевантних унутарћелијских структура и уведених наночестица. Због тога је важно да се развију физички модели за различите просторне скале, који ће да омогуће да се издвоје дејства електронских интеракција која су значајна за сваку појединачну размеру, а да притом нумеричке прорачуне учине што је могуће ефикаснијим. Да би се изашло у сусрет овим захтевима, у софтверском алату *GEANT4* имплементирано је више модела који могу да се примене за симулирање електронског транспорта на различитим просторним скалама, због чега је овај алат погодан за спровођење мултивеличинских симулација.

Како би се омогућила верна представа кретања електрона, *TS* физички модели

користе диференцијалне микроскопске пресеке којим је, у широком енергетском опсегу почевши од веома ниских енергија (неколико eV), исказана вероватноћа за прелаз електрона и мете из стања<sup>3</sup> пре судара у стање након судара. Врста интеракције и мета на којој се она одиграва одабирају се на основу микроскопских пресека за могуће интеракције, а пут који електрон прелази између две узастопне интеракције узоркује се на основу тоталних макроскопских пресека за интеракцију. Да би се транспорт електрона у материји моделовао верно, са пуно детаља и великом прецизношћу, *TS* алгоритми захтевају велике количине улазних података задовољавајуће тачности који описују материјале кроз које се електрони крећу. Међутим, детаљна представа електронских интеракција *TS* моделима ограничена је, осим трајањем прорачуна, управо недостатком прецизних података о микроскопским пресецима за различите материјале на ниским енергијама. Довољно поуздани подаци познати су за само три материјала: воду, злато и ДНК молекула [206, 210, 212] и за сва три материјала су доступни у софтверском алату *GEANT4*, где су означени као *ДНК физички модели* (описани у одељку 3.3.3).

*СН* физички модели, с друге стране, одступају од верне репрезентације кретања електрона. Они уместо детаљног праћења историје електрона (од догађаја до догађаја) уводе статистички третман, вештачким груписањем (кондензовањем) већег броја електронских интеракција у јединствен корак, у циљу ефикаснијег извршавања симулација. Преко ових корака се усредњава ефекат који интеракције имају на историју електрона, емисију секундарних честица и расподелу депоноване енергије у материји. Једини неопходни улазни подаци о материјалима за овакав „кондензован” транспорт су подаци о енергетским губицима електрона по јединичној дужини пређеног пута, тј. о зауставној моћи за електроне. Они су познати са високом тачношћу за све елементе и могу се једноставно израчунати за било који материјал. Савремени *СН* алгоритми интеракције третиране на овај начин називају меким сударима, одвајајући их од тврдих судара који се симулирају дискретно. Праг за дискретан третман судара задаје корисник, постављањем минималне енергије коју је потребно да електрон пренесе секундарној честици током интеракције да би интеракција била означена као тврд судар. *СН* физички модели уобичајено дозвољавају да се прати транспорт електрона чије су енергије веће од 1 keV и омогућавају да се праг за дискретан третман постави на истој или већој енергији. У софтверском алату *GEANT4* ови модели су означени као *стандардни модели* (описани у одељку 3.3.1) и они су оптимални за примену када је симулација транспорта електрона од интереса само на високим и средњим енергијама. *СН* алгоритми су супериорни у погледу брзине рачунања и општости примене. Њихов главни недостатак је слабија просторна резолуција расподеле дозе, која је већа од 0,1 mm, док *TS* алгоритми могу да постигну и субнанометарску резолуцију [195]. Да би се побољшала просторна резолуција *СН* алгоритама са хибридном приступом, развијени су *СН* модели који омогућавају симулацију транспорта електрона, укључујући и њихов дискретан третман, на веома ниским енергијама. Симулације појединачних електронских интеракција подржане овим моделима су мање детаљне него симулације са *TS* моделима, док примењене микроскопске пресеке карактерише веома висока несигурност на

---

<sup>3</sup>Стање електрона је дефинисано позицијом, правцем кретања и енергијом.

eV-ским енергијама. Ови модели кориснику нуде могућност да ограничи максимално растојање које електрон може да прелети у једном кораку, подешавањем одговарајућег параметра (максималне величине корака). Ово посебно може да буде корисно када је транспорт електрона у близини граничних површина вероватан или је од интереса, што је свакако случај када геометријски модел укључује ћелије, унутарћелијске структуре или наночестице. У софтверском алату *GEANT4* ови модели су означени као *нискоенергетски СН модели* (описани у одељку 3.3.2) и комплементарни су стандарним моделима, проширујући примењивост *GEANT4* алата до нижих енергија.

У софтверском алату *GEANT4* имплементација транспорта честица и честичних интеракција спроводи се путем *GEANT4* процеса (C++ класе које обезбеђују апстракцију физичких процеса). Њихов дизајн дозвољава да се сваком симулираном физичком процесу (тј. интеракцији или каналу) придружи један или више различитих физичких модела. Физички модели, рецимо, могу да се комбинују према типу честице, енергији честице и материјалној целини (региону) у којој честица доживљава интеракцију. Избором погодних физичких модела корисник може да оптимизује симулацију, као што ће бити демонстрирано у главама 4, 5 и 6. Доступни физички модели за електронске интеракције представљени су у наставку.

### 3.3.1 *GEANT4* стандардни модели

#### Еластично расејање

Веома висока вероватноћа за еластично расејање наелектрисаних честица довела је до развоја алгоритама за вишеструко расејање. У *GEANT4* су доступна три електромагнетна процеса којим се омогућава симулација вишеструког расејања за различите врсте честица: класа *G4eMultipleScattering* за електроне и позитроне, класа *G4MuMultipleScattering* за мионе и класа *G4hMultipleScattering* за хадроне и јоне. Подразумеван модел вишеструког еластичног расејања у *GEANT4* коду је Урбанов модел имплементиран у класи *G4UrbanMscModel*, који је примењив за све врсте наелектрисаних честица у широком опсегу енергија [255]. За узорковање момената угаоне и просторне расподеле честица након корака, Урбанов модел се ослања на Луисову теорију вишеструког расејања [256]. Како би се унапредило моделовање транспорта, имплементиран је једноставан алгоритам којим се ограничава величина корака честице у близини граничних површина. Треба напоменути да тачност симулације у великој мери зависи од усвојених вредности параметара модела.

Алтернативни модел вишеструког еластичног расејања за електроне и позитроне имплементиран је у класи *G4GoudsmitSaundersonMscModel* (*GS* модел) са намером да се достигне тачност симулације транспорта електрона постигнута у МК кодовима *PENELOPE* и *EGSnrc* [257]. Име класе потиче од чињенице да се за узорковање момената угаоне расподеле честица користи Гоудсмит-Сандерсенова теорија вишеструког расејања [202]. Узорковање је базирано на егзактној примени екраниране Радерфордске формуле према алгоритму развијеном за *EGSnrc* [258, 259]. Попут Урбановог модела, *GS* модел је најбоље користити за симулацију транспорта електрона у енергетском опсегу од 1 keV до 100 MeV. Осим више тачности, као предност *GS* модела у односу на Урбанов модел издваја се

чињеница да не постоје параметри које је потребно подешавати.

Хибридни модел еластичног расејања који је примењив за све врсте наелектрисаних честица комбинује моделе за једноструко и вишеструко еластично расејање који су засновани на Венцеловој функцији расејања [257]. Модел за једноструко расејање имплементиран је у класи *G4eCoulombScatteringModel*, а модел за вишеструко расејање у класи *G4WentzelVIModel*. Модели су развијени са циљем да се унапреди симулирање судара миона и хадрона за потребе физике високих енергија, те је њихова примена уобичајена на енергијама изнад 100 MeV.

На крају, међу стандардним моделима за симулирање еластичног расејања електрона могуће је користити и класу *G4eSingleCoulombScatteringModel* са имплементираним моделом за једноструко расејање, погодним за транспорт електрона изнад 200 keV. Овај модел се позива путем процеса *G4CoulombScattering*, који се уз нека физичка ограничења може користити за једноструко расејање електрона, миона и јона [230].

## Јонизација

Дискретан третман у оквиру нееластичних *CH* процеса у *GEANT4* алату се активира када се секундарним честицама преноси енергија већа од енергије прага за њихову производњу. Када се секундарним честицама током судара преноси нижа енергија, нееластични процеси се моделују полазећи од претпоставке да су енергетски губици дуж путање примарне честице континуални, тј. тада се не симулира производња секундарних честица.

Процес *G4eIonisation* омогућава праћење енергетских губитака електрона и позитрона због јонизације средине кроз коју се крећу. Праг за производњу електрона, тј. енергију изнад које се енергетски губици симулирају експлицитно производњом секундарних електрона, дефинише корисник. Подразумеван модел за јонизацију имплементиран је у класи *G4MollerBhabhaModel* и валидан је у енергетском опсегу од 1 keV до 100 TeV. За тврде сударе електрона, праћене производњом секундарних електрона, овај модел користи Молеров диференцијални микроскопски пресек [230]:

$$\frac{d\sigma}{d\epsilon} = \frac{2\pi r_e^2 Z}{\beta^2(\gamma-1)} \left[ \frac{(\gamma-1)^2}{\gamma^2} + \frac{1}{\epsilon} \left( \frac{1}{\epsilon} - \frac{2\gamma-1}{\gamma^2} \right) + \frac{1}{1-\epsilon} \left( \frac{1}{1-\epsilon} - \frac{2\gamma-1}{\gamma^2} \right) \right] \quad (3.3.1)$$

где је  $r_e$  Боров радијус атома,  $Z$  атомски број,  $mc^2$  енергија мировања електрона,  $E$  укупна енергија електрона,  $T$  пренос енергије на секундарни електрон,  $T_{max} = (E - mc^2)/2$  максимални пренос енергије,  $\gamma = E/mc^2$ ,  $\beta^2 = 1 - 1/\gamma^2$  и  $\epsilon = T/(E - mc^2)$ .

Зауоставна моћ електрона и позитрона за меке сударе израчуната је према Бергер-Селцеровој формули [260]:

$$\frac{dE}{dx} \Big|_{T < T_{cut}} = 2\pi r_e^2 mc^2 n_{el} \frac{1}{\beta^2} \left[ \ln \frac{2(\gamma+1)}{(I/mc^2)^2} + F^\pm(\tau, \tau_{up}) - \delta \right], \quad (3.3.2)$$

где је  $n_{el}$  концентрација електрона у материјалу,  $I$  средња енергија екситације материјала,  $\tau = \gamma - 1$ ,  $T_{cut}$  енергетски праг за производњу електрона,  $\tau_c = T_{cut}/mc^2$ ,  $\tau_{max} = \tau$  за позитроне и  $\tau_{max} = \tau/2$  за електроне,  $\tau_{up} = \min(\tau_c, \tau_{max})$  и  $\delta$  корекциони фактор ефекта густине. Корекциони фактор ефекта густине, који узима у обзир



утицај поларизације материјала изазване проласком наелектрисаних честица на смањење зауставне моћи и самим тим енергетских губитака електрона и позитрона, одређен је употребом Стернхајмерове параметризације [261].

Међу стандардним моделима постоје још два алтернативна модела која се могу употребити за симулирање јонизације. Ови модели су имплементирани у класама *G4PAIModel* и *G4PAIPhotModel* и описују енергетске губитке релативистичких наелектрисаних честица путем јонизације средине.

### Емисија закочног зрачења

Процес *G4eBremsstrahlung* омогућава праћење континуалних енергетских губитака електрона и позитрона због емисије закочног зрачења у пољу атомског језгра и атомских електрона. Енергетски праг за дискретну емисију фотона може да постави корисник. У *GEANT4* алату су доступна два комплементарна стандардна модела која описују емисију закочног зрачења, пројектована за транспорт електрона у различитим енергетским опсезима. Модел имплементиран у класи *G4SeltzerBergerModel* користи интерполиране Селцер-Бергерове податке о диференцијалним микроскопским пресецима  $d\sigma/dE_f$  за узорковање енергије  $E_f$  емитованих фотона [262, 263]. Овај модел се подразумевано користи у енергетском опсегу од 1 keV до 1 GeV, мада Селцер-Бергерови подаци покривају опсег од 1 keV до 10 GeV. Правац емисије закочног фотона дефинисан је поларним углом који се узоркује на основу Цајовог диференцијалног микроскопског пресека [264] и азимуталним углом који се узоркује изотропно. Уколико није испуњен услов за дискретну емисију закочног фотона, интеракција електрона са језгром се третира као меки судар према према Бергер-Селцеровој формули (3.3.2). Емисија закочног зрачења за електроне и позитроне виших енергија (од 1 GeV до 10 PeV) имплементирана је у класи *G4eBremsstrahlungRelModel*.

### 3.3.2 *GEANT4* нискоенергетски *CH* модели

#### *Penelope* физички модели

У *GEANT4* алату у оквиру ове групе постоје два физичка модела намењена за третман електрона и позитрона који су означени као *Penelope* физички модели: модел за јонизацију атома имплементиран у класи *G4PenelopeIonisationModel* и модел за емисију закочног зрачења имплементиран у класи *G4PenelopeBremsstrahlungModel*. Додатно, *GS* модел вишеструког еластичног расејања је у потпуности заснован на истој теорији као одговарајући модел имплементиран у *PENELOPE* коду, међутим у *GEANT4* алату овај модел је означен као стандардни модел (погледати 3.3.1).

*Penelope* модел за јонизацију заснива се на моделу генерализоване јачине осцилатора (*GOS*, енгл. *Generalized Oscillation Strength*), који је у потпуности одређен енергијом јонизације и бројем електрона сваког од енергетских нивоа и емпиријском вредношћу средње енергије екситације [231]. Уколико материјал кроз који се симулира транспорт садржи већи број енергетских нивоа (нпр. једињење, смеша или тешки метал), спољашни енергетски нивои се третирају мање детаљно. Овим моделом се описује ефекат интеракције на пројектил и емисију

избаченог електрона, полазећи од претпоставке да су атоми укључени у интеракцију били у основном стању.

Попут стандарног модела за емисију заочног зрачења (*G4SeltzerBergerModel*) и *Penelope* модел имплементиран у класи *G4PenelopeBremsstrahlungModel* користи интерполиране Селцер-Бергерове податке о диференцијалним микроскопским пресецима за узорковање енергије емитованих фотона [262, 263], претпоставља изотропну расподелу њихових азимуталних углова и користи интерполиране Бергер-Селцерове податке о радијативној зауставној моћи за рачунање енергетских губитака код меке емисије заочног зрачења [260]. Узорковање поларног угла се врши на основу теоријских предвиђања публикованих у раду [265].

*Penelope* модели могу да се користе за симулацију транспорта електрона и позитрона у опсегу од 50 eV до 100 GeV, с тим што је због недовољне сигурности података о микроскопским пресецима на крајевима опсега њихова примена упутна само од 250 eV до 1 GeV.

### **Livermore физички модели**

У *GEANT4* алату имплементирана су два *Livermore* физичка модела за електронске интеракције: *G4LivermoreIonisationModel* који укључује јонизацију и екситацију и *G4LivermoreBremsstrahlungModel* за емисију заочног зрачења.

Диференцијални микроскопски пресеци за јонизацију у зависности од поднивоа добијени су интерполацијом података из Ливерморове библиотеке података о електронским интеракцијама (*EEDL*, енгл. *Evaluated Electron Data Library of the Lawrence Livermore National Laboratory*) [233]. Полазећи од њих, зауставна моћ електрона за меке сударе (укључујући и екситацију) се рачуна према формули [230]:

$$\frac{dE}{dx} = \sum_i \left( \sigma_i(T) \frac{\int_{0,1\text{eV}}^{T_c} t \frac{d\sigma}{dt} dt}{\int_{0,1\text{eV}}^{T_{max}} \frac{d\sigma}{dt} dt} \right), \quad (3.3.3)$$

а микроскопски пресек за производњу  $\delta$ -електрона током тврдих судара према комплементарној формули:

$$\sigma(T) = \sum_i \left( \sigma_i(T) \frac{\int_{T_c}^{T_{max}} \frac{d\sigma}{dt} dt}{\int_{0,1\text{eV}}^{T_{max}} \frac{d\sigma}{dt} dt} \right), \quad (3.3.4)$$

где је  $T$  кинетичка енергија упадног електрона,  $T_c$  праг за дискретан третман судара, 0,1 eV минимална енергија за коју су доступни *EEDL* подаци,  $T_{max} = 0,5T$  и  $\sigma_s(T)$  укупни микроскопски пресек за  $i$ -ти ниво и енергију  $T$ . Микроскопски пресеци за електронске интеракције у *EEDL* библиотеци су познати у опсегу од 10 eV до 100 GeV, међутим *Livermore* модел за јонизацију је најбоље применити у опсегу од 100 eV до 100 keV.

*Livermore* модел за емисију заочног зрачења радијативну зауставну моћ електрона за меке сударе и микроскопски пресек за производњу емитованих фотона рачуна према раније наведеним формулама (3.3.3) и (3.3.4), респективно, користећи одговарајуће диференцијалне микроскопске пресеке за емисију заочног

зрачења из *EEDL* библиотеке. Правац кретања фотона дефинисан је поларним углом који може да буде одређен помоћу једног од три алтернативна генератора и азимуталним углом који се узоркује изотропно [230].

### 3.3.3 *GEANT4* ДНК модели

За потребе детаљног моделовања транспорта наелектрисаних честица од догађаја до догађаја *TS* алгоритмима, развијени су посебно дизајнирани *GEANT4* процеси: *G4DNAElastic*, *G4DNAExcitation*, *G4DNAVibExcitation*, *G4DNAPlasmonExcitation*, *G4DNAIonisation*, *G4DNAAttachment*, *G4DNAChargeDecrease* и *G4DNAChargeIncrease*. Због немогућности да се спроведу нанодозиметријски експерименти који би могли да понуде поуздане податке о диференцијалним микроскопским пресецима за интеракције нискоенергетских наелектрисаних честица са материјом или да на довољно поуздан начин провере тачност резултата нумеричких експеримената на наноскопској (али и микроскопској) скали, упутно је радити на развоју више *TS* физичких модела. *GEANT4-DNA* тим је отишао корак даље па је, па осим што је интегрисањем *GEANT4-DNA* фрејмворка у *GEANT4* алат научној заједници омогућио „*open source*” приступ различитим *TS* моделима, припремио и тринаест физичких конструктора са различитим комбинацијама доступних физичких модела. У *GEANT4*, физички конструктор је *C++* класа која је одговорна за креирање и иницијализацију честица, физичких процеса и придружених модела потребних за симулацију. Тренутно је препоручена употреба три конструктора за симулацију електронских интеракција у течной води: подразумеван конструктор *G4EmDNAPhysics\_option2* и два конструктора за која је показано да могу да обезбеде тачнију симулацију *G4EmDNAPhysics\_option4* и *G4EmDNAPhysics\_option6* [210] (табела 1).

**Табела 1.** Три препоручена конструктора за симулацију електронских интеракција у течной води са придруженим *TS* физичким моделима [266].

<i>G4EmDNAPhysics_option2</i>	<i>G4EmDNAPhysics_option4</i>	<i>G4EmDNAPhysics_option6</i>
<i>G4DNAChampionElasticModel</i>	<i>G4DNAUeharaScreenedR...</i>	<i>G4DNACPA100ElasticModel</i>
<i>G4DNABornIonisationModel</i>	<i>G4DNAEmfietzoglouIonis...</i>	<i>G4DNACPA100IonisationModel</i>
<i>G4DNABornExcitationModel</i>	<i>G4DNAEmfietzoglouExcit...</i>	<i>G4DNACPA100ExcitationModel</i>
<i>G4DNASancheExcitationModel</i>		
<i>G4DNAMeltonAttachmentModel</i>		

*GEANT4* процеси који се односе на моделовање транспорта електрона могу да се групишу у три категорије: еластичне интеракције (*G4DNAElastic*), нееластичне интеракције (*G4DNAExcitation*, *G4DNAIonisation* и *G4DNAPlasmonExcitation*) и нееластичне субекситационе интеракције (*G4DNAVibExcitation* и *G4DNAAttachment*). У наставку одељка наведени су доступни физички модели за ове процесе.

#### Еластичне интеракције

Енергетски губици електрона у еластичним интеракцијама са језгром атома су веома мали и њихов допринос укупним енергетским губицима је занемарљив. Насупрот томе, утицај еластичних интеракција на просторни образац депоновања енергије је знатан, због чега детаљно моделовање еластичног расејања

може да буде од великог практичног значаја у *TS* симулацијама. У *Geant4-DNA* фрејмворку доступна су четири модела за еластично расејање електрона у течной води (у класама *G4DNAScreenedRutherfordElasticModel*, *G4DNAChampionElasticModel*, *G4DNAUeharaScreenedRutherfordElasticModel* и *G4DNACPA100ElasticModel*) и по један модел за еластично расејање на злату (*G4DNAELSEPAElasticModel*) и ДНК молекулу (*G4DNAPTBElasticModel*).

Први модел еластичног расејање имплементиран у *Geant4-DNA* фрејмворку, у класи *G4DNAScreenedRutherfordElasticModel* (*SR* модел), добијен је екстраполацијом претходно припремљеног модела за слободне молекуле воде (тј. за воду у гасној фази). Укупни микроскопски пресек одређен је према Радерфордовој формули, док се узорковање угла расејања заснива на примени две комплементарне формуле: екраниране Радерфордове формуле валидне у опсегу од 200 eV до 1 MeV и Бернер-Зејдерове формуле валидне испод 200 eV [267]. Први детаљан теоријски третман еластичног расејања електрона (и позитрона) који је развијен специфично за течну воду био је тзв. *Champion* модел, валидан у опсегу од 10 eV до 10 keV. Како је *Champion* модел показао да је у већој мери сагласан са доступним експерименталним подацима, имплементиран је у класи *G4DNAChampionElasticModel* [268]. Аналитички карактер укупног и диференцијалног микроскопског пресека у *SR* моделу је посебно погодан за брзе МК симулације. Кирјаку и сарадници су са циљем да побољшају *SR* модел, заменили Радерфордов параметар екранирања у изразима за укупни и диференцијални микроскопски пресек са параметром екранирања који је предложио Уехара [269]. Нови модел је имплементиран у класи *G4DNAUeharaScreenedRutherfordElasticModel* и примењив је у опсегу од 9 eV до 10 keV. Нити један од три наведена модела не разматра енергетске губитке. Узимајући у обзир ограничења постојећих модела (не само за еластично расејање), у *GEANT4* је укључен алтернативан комплет података за различите електронске интеракције у течной води из *TS* МК кода специфичне намене *CPA100* који је примењив у опсегу од 11 eV до 255 keV [252, 270]. За разлику од претходних, *CPA100* еластични модел моделује и енергетске губитке, полазећи од једноставног израза:

$$\Delta E = 1,214 \cdot 10^{-4} \cdot T (1 - \cos \theta), \quad (3.3.5)$$

где је  $T$  кинетичка енергија електрона и  $\theta$  поларни угао расејања.

Микроскопски пресеци који се користе за детаљно моделовање електронских интеракција на ДНК молеку засновани су на експериментално одређеним микроскопским пресецима на Физичко-техничком федералном заводу (*PTB*, нем. *Physikalisch-Technische Bundesanstalt*) и доступним подацима у литератури [212]. Модел за еластично расејање је имплементиран у класи *G4DNAPTBElasticModel*. Због ефикасније примене у МК кодовима, диференцијални микроскопски пресек (последично и тотални који је израчунат нумеричком интеграцијом диференцијалног пресека по свим угловима расејања (од 0° до 180°)) описан је аналитички на основу измерених диференцијалних пресека за примарне електроне енергија од 20 eV до 1 keV са угловима расејања у опсегу од 5° до 135°.

Модел за еластично расејање електрона на злату имплементиран је у класи *G4DNAELSEPAElasticModel* и може да се користи у опсегу од 10 eV до 1 GeV. Микроскопски пресеци еластичног расејања су израчунати коришћењем *ELSEPA* кода за мете у чврстом стању [271], полазећи од „*muffin-tin*” апроксимације потенцијала у кристалној решетци злата за енергије мање од 10 MeV [205]. Модели за

еластично расејање електрона на ДНК молекулу и злату не разматрају енергетске губитке.

### Нееластичне интеракције

Подразумевани модели за процесе *G4DNAExcitation* (електронска екситација) и *G4DNAIonisation* (јонизација) имплементирани су у класама *G4DNABornExcitationModel* и *G4DNABornIonisationModel*, а примењиви су у опсегу од 9 eV и 11 eV до 1 MeV, респективно. Микроскопски пресеци за оба модела одређени су применом Борнове апроксимације првог реда [235], што се за течну воду своди на одређивање диелектричне функције (енгл. *dielectric response function*). Диелектрична функција, која у обзир узима појаве екранизације и поларизације материјала у чврстом и течном агрегатном стању, израчуната је према процедури приказаној у раду [272] заснованој на Хелеровим подацима о оптичким особинама течне воде [273]. Резултати симулација добијени применом ових модела показали су знатна одступања од резултата других *TS* МК симулација и експерименталних мерења, због чега су они унапређени и имплементирани у класама *G4DNAEmfietzoglouExcitationModel* за електронску екситацију и *G4DNAEmfietzoglouIonisationModel* за јонизацију. Унапређење се односило на измене у алгоритму за одређивање диелектричне функције за течну воду [274]. Модели су валидни у опсегу од 8 eV и 10 eV до 10 keV, респективно. Као и за интеракције еластичног расејања, у *GEANT4* су укључени алтернативни комплети микроскопских пресека за електронску екситацију и јонизацију течне воде из *TS* МК кода *CPA100* за електроне енергија од 11 eV до 255 keV, са циљем да се превазиђу ограничења постојећих модела [252, 270].

Модели за електронску екситацију и јонизацију ДНК молекула имплементирани су у класама *G4DNAPTBExcitationModel* и *G4DNAPTBIonisationModel*, респективно. Микроскопски пресеци за ова два процеса одређени су на основу *PTB* података о диференцијалним пресецима измерених за примењене моноенергетске електронске снопове (од 20 eV до 1 keV) за неколико различитих углове расејања у опсегу од 5° до 135° и рецензије претходно објављених истраживања [212]. Иако ови модели могу да се користе у опсегу од 12 eV до 1 keV, њихова примена је препоручена само за *TS* симулацију транспорта електрона чије су енергије веће од 30 eV.

Осим два претходно поменута процеса (*G4DNAExcitation* и *G4DNAIonisation*), у *GEANT4-DNA* фрејмворку доступан је и процес за трећу нееластичну интеракцију, *G4DNAPlasmonExcitation* који омогућава праћење енергетских губитака електрона због плазмонске екситације. Модели за све три нееластичне интеракције електрона са златом (за јонизацију, електронску и плазмонску екситацију, имплементирани у класама *G4DNARelativisticIonisationModel*, *G4DNADiracRMatrixExcitationModel* и *G4DNAQuinnPlasmonExcitationModel*, респективно) могу да се користе у широком енергетском опсегу (од 10 eV до 1 GeV). Начин имплементације ових модела је детаљно описан у радовима Сакате и сарадника [205, 206]. У раду из 2016. године [205] представљени су детаљи првобитне верзије модела за *TS* транспорт електрона у злату, а у раду из 2019. године [206] представљене су измене уведене са циљем да се побољша моделовање транспорта на енергијама испод 10 keV.

### Вибрационе екситације и везивање електрона

За веома ниске енергије електрона (испод 100 eV) интеракције вибрационе екситације доприносе у знатној мери његовом успоравању (тј. енергетским губицима), због чега моделовање ове интеракције може да буде корисно у оквиру *TS* симулације (или чак обавезно уколико је, нпр. потребно симулирати транспорт електрона до термализације). Микроскопски пресеци за ову интеракцију, укључени у *GEANT4-DNA* фрејмворк путем класе *G4DNASancheExcitationModel*, одређени су на основу експерименталних података за транспорт електрона у леду [117]. *GEANT4* алат дозвољава симулирање овог процеса за електроне чије су енергије у опсегу од 2 eV до 100 eV.

Везивање електрона за неутрални молекул имплементирано је у *GEANT4* процесу *G4DNAAttachment*. За овај процес доступан је *G4DNAMeltonAttachmentModel* заснован на интерполираним експерименталних подацима за воду у гасној фази, који је валидан у опсегу од 4 eV до 13 eV [275].

### 3.3.4 Релаксација електронског омотача у *GEANT4* алату

Све нееластичне интеракције које доводе електронски омотач у побуђено стање, покрећу механизам релаксације електронског омотача. У софтверском алату *GEANT4* тренутно постоји неколико процеса који могу да покрену симулацију овог механизма: фотоелектрични ефекат, Комптоново расејање, ударна јонизација (јонима, електронима и наелектрисаним хадронима), електронска екситација, захват електрона и унутрашња (интерна) конверзија. Међутим, модели који се користе да опишу ове процесе одређују само ефекат интеракције на пројектил и мету (што укључује и позицију иницијално упражњеног места у електронском омотачу, које остаје иза избаченог електрона). Потоњи радијативни и нерадијативни прелази праћени емисијом карактеристичних X-зрака или Ожеових (и Костер-Кронигових) електрона симулирају се одвојено помоћу класе *G4UAtomicDeexcitation*. Алгоритам имплементиран у овој класи за симулацију релаксације електронског омотача подразумевано користи податке обезбеђене у Ливерморовој *EADL* библиотеци [239] и омогућава независну симулацију флуоресценције и Ожеовог процеса. Детаљну симулацију радијативних и нерадијативних механизма могуће је спровести за атоме са атомским бројем  $5 < Z < 100$  [230].

## Глава 4

# Корекција вредности фактора повећања дозе прорачунатих симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом

### 4.1 Сажетак

Истраживање приказано у овој глави имало је за циљ да испита и квантификује утицај састава, величине и концентрације металних наночестица на разлику између вредности фактора повећања дозе добијених помоћу МК симулација са хомогенизованом и структурираном геометријском репрезентацијом циљане запремине за потребе анализе фотонске брахитерапије поспешене металним наночестицама. Вредности фактора повећања дозе ( $DEF$ ) су израчунате за брахитерапијске изворе  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{Cs}$  са примењеним наночестицама злата, сребра или платине као агенсима радиосензибилизације. Симулације су спроведене применом  $GEANT4$  алата са нискоенергетским  $CH$  физичким моделима за праћење историје транспорта електрона. Наметнута су строга ограничења подесивим параметрима у моделима који дефинишу историју секундарних електрона, тако да је у симулацијама спроведен транспорт електрона од догађаја до догађаја имитирајући у највећој могућој мери стваран  $TS$  приступ. Овим је омогућено да део запремине попуњене наночестицама, који се користи за израчунавање дозе, буде представљен као структурирани регион са равномерно распоређеним појединачно моделованим наночестицама. Пажљиво подешени физички модели емисије и транспорта секундарног зрачења, заједно са дискретним геометријским приказом наночестица, доводе до тачније процене повећања дозе. Коефицијент корекције фактора повећања дозе се уводи као величина која квантификује апсорпцију секундарног зрачења унутар самих наночестица, појаву која се занемарује када се циљана запремина третира као хомогена смеша метала и ткива, али се узима у обзир када се наночестице моделују засебно. Приступ који је примењен за корекцију вредности  $DEF$  произашао је из и допуњује неколико сродних истраживања објављених раније. Поређење добијених резултата са резултатима релевантних студија показало је слагање али и извесна одступања, у зависности од карактеристика наночестица и енергије фотона.

## 4.2 Увод

Наноскопске и микроскопске МК симулације могу да обезбеде много детаљнији увид у физичке механизме радиосензибилизације од макроскопских МК симулација (које су због своје једноставности и флексибилности обилато коришћене за прорачун *DEF* услед циљаног увођења МНЧ). Наноскопске симулације (којима припада централно место у мултивеличинском дозиметријском концепту) могу да обезбеде комплементарне информације о здруженом дејству зрачења и МНЧ у радиотерапијском третману за већ постојеће или будуће резултате макроскопских студија, укључујући и оне информације које ће да омогуће корекцију вредности *DEF*. У том смислу, препоручљиво је радити на развоју нановеличинског аспекта мултивеличинске симулације.

У овој МК студији спроведено је кориговање вредности *DEF* добијених симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом, ослањањем на примену нискоенергетских *СН* алгоритама за моделовање електронских интеракција у симулацијама са структурираном репрезентацијом запремине у којој се рачуна доза. До тренутка објављивања резултата у научној публикацији [32], у доступним МК кодовима нису били имплементирани *TS* модели за транспорт електрона у чврстим материјалима, због чега је намера аутора била да погодним одабиром постојећих *СН* модела и одговарајућим подешавањем њихових параметара понуди поуздан оквир за рачунање депоновања енергије у фотонској брахитерапији поспешеној МНЧ. Полазна тачка била је да се испита на који начин треба прилагодити параметре *СН* физичких модела да би се дошло до најпоузданије процене дозе у разумном времену израчунавања. Подесиви параметри симулације, као што су праг за дискретан третман (енгл. *production cut*) и максимална величина корака (енгл. *maximum step size*), оптимизовани су тако да физички модели транспорта зрачења буду релевантни за дискретну репрезентацију МНЧ унутар региона у ком се израчунава доза. Разлика између вредности *DEF* процењених хомогенизованом и структурираном репрезентацијом запремине са уведеним наночестицама истраживана је за три уобичајена брахитерапијска извора ( $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{Cs}$ ) и три типа МНЧ (злато, сребро и платина) различитих пречника и концентрација. Валидност примењеног приступа испитана је поређењем добијених резултата са резултатима претходних студија, које је показало слагање и мала одступања, наглашавајући неопходност финог подешавања параметара симулационих модела.

## 4.3 Материјали и методе

Док се *TS* модели за детаљан транспорт електрона у злату и другим металима још увек развијају, тестирају и верификују [206, 211], препоручљиво је да се већ имплементирани *СН* алгоритми у доступним МК симулационим кодовима максимално оптимизују за структуриран третман региона са уведеним наночестицама. Ово истраживање користи *Livermore* физички конструктор за моделовање транспорта честица зарад израчунавања дозе са нанометарском прецизношћу. Да би резултати добијени примењеним моделима били што прецизнији, подесиви параметри који их одређују (тј. праг за дискретан третман, максимална величина корака и најнижа енергија електрона (енгл. *lowest electron energy*)), сви дефинисани



у одељку 4.3.4) су постављени на вредности које симулацију транспорта честица колико је то могуће приближавају стварним  $TS$  симулацијама. Цена коју треба платити због оваквог приступа је додатно процесорско време потребно за завршетак симулација. Имајући ово на уму, утицај варирања подесивих параметара на варијабилност резултата и време израчунавања је унапред испитан како би био усвојен скуп оптималних вредности, које су затим коришћене у свим симулацијама за прорачун дозе.

Прецизност у прорачунима дозе је потребна како би се истражила разлика између два приступа моделовања наночестица у МК симулацијама. У првом од два приступа регион од интереса за симулацију са уведеним наночестицама моделован је као хомогена смеша метала (од којег су направљене наночестице) и воде (која делује као замена за ткиво). У другом приступу, централни подрегион је испуњен водом са МНЧ у њој, представљеним појединачно као наносфере на позицијама узоркованим из униформне расподеле. У оба случаја, само у овом подрегиону (који се разликује по структури у два приступа) се рачуна доза (видети одељак 4.3.2).

Хомогенизована репрезентација запремине са уведеним наночестицама за густину материјала усваја пондерисани просек густина његових компоненти, а истим принципом се води и када се усваја линеарни коефицијент атенуације (тј. када се разматрају својства материјала за апсорпцију фотона). За овај приступ,  $DEF$ , који је стандардна величина када се процењује дозиметријски принос у студијама радиосензибилизације циљаним/селективним увођењем наночестица, дефинисан је као однос апсорбованих доза у циљаној запремини са и без металне компоненте, под идентичним условима озрачивања. Очигледно је да у овом случају, иако присуство метала у смеси доприноси укупној апсорпцији фотона,  $DEF$  прецењује стварну дозиметријску корист, пошто неизбежно занемарује чињеницу да део депоноване енергије остаје унутар самих наночестица, никада не достижући околну туморско ткиво или било коју од специфично циљаних унутарћелијских структура.

С друге стране, структурирана репрезентација подрегиона у запремини са уведеним МНЧ, нуди могућност да се израчуна енергија депонована унутар наночестица одвојено од енергије која је заправо депонована у медијуму који окружује МНЧ. Без обзира на то што се домети секундарних честица створених у МНЧ, било путем фотонских или електронских интеракција, разликују у металу и околној води (или ткиву), Ожеови и  $\delta$ -електрони најчешће имају субмикрометарски домет (често само до неколико нанометара или десетина нанометара), фотоелектрони могу да путују до неколико стотина микрометара, док карактеристични  $X$ -зраци могу да путују и до неколико центиметара. Делимично депоновање енергије зрачења унутар наночестице може да буде последица само-апсорпције (када део енергије коју носи секундарно зрачење остаје у наночестици у којој је креирано), прелета (енгл. *crossfire*, када секундарно зрачење које потиче из једне МНЧ стигне до других МНЧ и тамо депонују део своје енергије) или прилива (енгл. *influx*, када секундарно зрачење које потиче из околног медијума, воде или ткива, улази или пролази кроз МНЧ и тамо депонују део своје енергије). Очекује се да ће релативни доприноси ова три начина депоновања енергије да зависе од пречника и концентрације наночестица.

Да би се квантификовао утицај састава, величине и концентрације наночестица на разлику између вредности  $DEF$  израчунатих симулацијама са хомогенизованом и структурираном геометријском репрезентацијом подрегиона за оцењивање дозе, коефицијент корекције фактора повећања дозе је уведен у одељку 4.3.1 као метрика која одражава апсорпцију секундарног зрачења унутар наночестица. Одељак 4.3.2 даље разматра геометрију коришћену у симулацијама, укључујући облик и димензије циљаног региона и структурне параметре који се односе на МНЧ. Особине извора зрачења и поља коришћених у симулацијама наведене су у одељку 4.3.3. Детаљи о прилагођавању и усвајању вредности параметара у физичким моделима који описују честичне интеракције представљени су у одељку 4.3.4.

### 4.3.1 Коефицијент корекције

Нека је  $m_t$  маса ткива у региону од интереса и нека је  $m_{np}$  укупна маса наночестица уведених у овај регион. Однос ове две масе означава концентрацију уведених металних наночестица:

$$k = \frac{m_{np}}{m_t}, \quad (4.3.1)$$

типично изражену у јединици [(mg metal)/(g tissue)] (тј. милиграма метала по граму ткива), или алтернативно [(mg metal)/(g H<sub>2</sub>O)] ако се вода узима као замена за ткиво.

Апсорбована доза депонована у ткиву без МНЧ је:

$$D_0 = \frac{E_0}{m_t}, \quad (4.3.2)$$

где је  $E_0$  средња енергија предата ткиву. Када се наночестице укупне масе  $m_{np}$  уведу у ткиво, доза депонована у целом региону (наночестице + ткиво) израчуната са хомогенизованом репрезентацијом региона дата је са:

$$D_{mix} = \frac{E_{mix}}{m_t + m_{np}}, \quad (4.3.3)$$

где је  $E_{mix}$  средња енергија предата смеси метал-ткиво. Тада је фактор повећања дозе за приступ са хомогенизованом репрезентацијом одређен са:

$$DEF_{mix} = \frac{D_{mix}}{D_0}. \quad (4.3.4)$$

Ако су, са друге стране, наночестице представљене као засебни ентитети унутар региона и ако се енергија  $E_t$  предата ткиву које окружује наночестице разматра одвојено од укупне депоноване енергије, апсорбована доза у самом ткиву је:

$$D_t = \frac{E_t}{m_t}. \quad (4.3.5)$$

Са овако структурираном репрезентацијом запремине која садржи МНЧ, фактор повећања дозе коригован због чињенице да део укупне депоноване енергије

зрачења остаје у самим МНЧ, одређен је изразом:

$$DEF_{struct} = \frac{D_t}{D_0}. \quad (4.3.6)$$

Коефицијент корекције фактора повећања дозе може да буде дефинисан на следећи начин:

$$r = \frac{DEF_{struct}}{DEF_{mix}} = \frac{D_t}{D_{mix}} = \frac{E_t/m_t}{E_{mix}/(m_t + m_{np})} = (1 + k) \frac{E_t}{E_{mix}}. \quad (4.3.7)$$

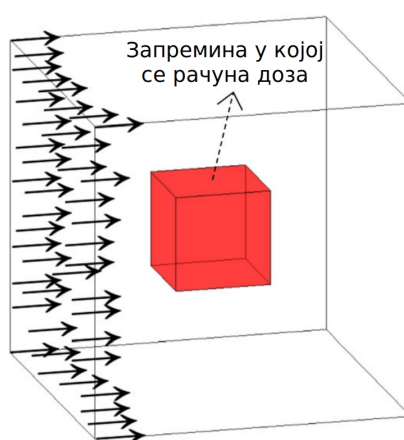
Извршавање МК симулација са различитим приступом у моделовању запремине у којој се рачуна доза, хомогенизовано или структурирано, при чему су сви остали параметри задржани идентични довело је до процене вредности депонованих енергија  $E_{mix}$  и  $E_t$ , респективно. Коефицијент корекције је потом израчунат помоћу једначине (4.3.7) за сваку наведену величину и концентрацију МНЧ, за сваки од три извора зрачења.

### 4.3.2 Геометријски модел

Модел региона од интереса за симулацију (тј. део циљане запремине са уведеним наночестицама) састојао се од два дела, као што је приказано на слици 22. Централни подрегион симулационог простора била је коцка, у којој је вршено израчунавање депоноване енергије. Он је постављен и центриран унутар веће коцке. Унутрашња коцка била је попуњена или хомогеном смешом метала и воде или водом унутар које су биле распоређене сферне МНЧ, што су два случаја која одговарају хомогенизованој и структурираној репрезентацији подрегиона за одређивање дозе, респективно. У структурираном приступу, све наночестице су биле једнаке величине током једне симулационе поставке, при чему се пречник наночестица кретао од 10 nm до 400 nm, док је концентрација  $k$  имала вредности у опсегу од 0,1 до 50 (mg metal)/(g H<sub>2</sub>O). Да би се одредила једна вредност коефицијента корекције  $r$  за специфични пречник и концентрацију наночестица, било је потребно да се изврше две симулације, користећи две различите репрезентације централног подрегиона. Симулација са хомогенизованом репрезентацијом унутрашње коцке би као излаз произвела вредност  $E_{mix}$ , док би симулација са структурираном репрезентацијом као излаз произвела вредност  $E_t$ .

Спољашња коцка, која је обавијала унутрашњу, била је испуњена хомогеном смешом метала и воде у свим симулацијама, са концентрацијом метала која одражава количину метала у унутрашњој коцки. Величина спољашње коцке установљена је на основу домета 40 keV-ских електрона у води изведеног у апроксимацији континуалног успоравања (*CSDA* од енгл. *continuous slowing down approximation*), који износи 29,19  $\mu\text{m}$  [103]. Електрони највеће енергије који могу да се појаве у пољу секундарног зрачења приликом излагања једном од три разматрана радиоактивна извора су фотоелектрони произведени  $\gamma$ -зрацима од 39,748 keV, које емитује <sup>103</sup>Pd (видети табелу 2 у одељку 4.3.3). Због тога је усвајање спољашњег слоја дебљине 35  $\mu\text{m}$ , који је по саставу одговарао унутрашњој коцки, обезбедило да постоји електронска равнотежа у централном подрегиону за рачунање дозе.

Изабрано је да унутрашња коцка буде највећа могућа, тако да буду могуће ефикасне симулације са доступним рачунарским ресурсима. Ограничавајући фактор била је *RAM* меморија рачунара, у којој су чуване информације о великом броју МНЧ распоређених без преклапања унутар централног подрегиона. Рачунска изводљивост симулације тестирана је за сценарио који је захтевао највећи капацитет *RAM* меморије, тј. за наночестице пречника од 10 nm при концентрацији од 50 (mg metal)/(g H<sub>2</sub>O) када је број МНЧ по јединици запремине унутар централног подрегиона био највећи. Дужина ивице централног подрегиона (унутрашње коцке) одређена на овај начин износила је 30 μm. Да би се осигурало постојање електронске равнотеже, дужина ивице спољашње коцке постављена је на (35 + 30 + 35) μm = 100 μm.



**Слика 22.** Геометријски модел коришћен у симулацијама. Спољашња коцка представља подрегион који је у свим симулацијама моделован као хомогена смеша, са планарним брахитерапијским извором позиционираним уз њену леву страну. Унутрашња централна коцка представља подрегион (који се разликује по структури у два приступа) у ком је рачуната апсорбована доза. Дужина ивице унутрашње коцке кретала се од 30 μm до 200 μm у различитим симулацијама, док је ивица спољашње коцке увек била већа за 70 μm.

Када су примењене мале концентрације (испод 1 (mg metal)/(g H<sub>2</sub>O)) великих наночестица (пречник већи од 100 nm) унутрашња коцка је повећана, како би се обезбедила занемарљива варијација дозе због распореда наночестица у њој и како би се симулације начиниле ефикаснијим. Ивица спољашње коцке је у сваком случају била већа за  $2 \cdot 35 \mu\text{m} = 70 \mu\text{m}$ . Како би се осигурало да унутрашња коцка садржи најмање  $10^3$  наночестица, највећа дужина ивице износила је 200 μm, за случај наночестица са пречником 400 nm и концентрације 0,1 (mg metal)/(g H<sub>2</sub>O). Дужина ивице спољашње коцке тада је износила (35+200+35) μm = 270 μm. Горња граница за пречник наночестице постављена је на 400 nm на основу типичне величине пора у васкулатури тумора [276].

Током фазе изградње геометријског простора, било је потребно да се обезбеди да су позиције наночестица узорковане тако да не долази до међусобног преклапања наночестица или до њиховог продирања изван граница унутрашње коцке. Како за неке комбинације концентрације и величине наночестица број наночестица у унутрашњој запремини достиже и до неколико милиона, није било могуће ослонити се на постојећу *GEANT4* функционалност јер би то захтевало нереално

дуго време на коришћеној рачунарској платформи. Због тога је развијена једноставна  $C++$  функција за ефикасно позиционирање наночестица према униформној расподели, којом је гарантовано да се две МНЧ не секу и да нити једна од њих не извирује из унутрашње коцке. Ако би број МНЧ у унутрашњој коцки премашио 150 хиљада, алгоритам имплементиран у овој функцији би поделио запремину коцке на мање правоугаоне паралелепипеде и обезбедио услов непреклапања у свакој од ових мањих запремина посебно, чиме би се значајно скратило време потребно за ову фазу.

### 4.3.3 Извори зрачења

Разматрана су три уобичајено коришћена брахитерапијска извора ( $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{Cs}$ ) који се готово искључиво распадају захватом електрона, праћен емисијом  $\gamma$ - и карактеристичних  $X$ -зрака у опсегу од 20 keV до 40 keV. Енергије и интензитети емисије  $\gamma$ - и  $X$ -зрака за три радионуклида коришћена у симулацијама приказани су у табели 2. Линије  $\gamma$ - и  $X$ -зрака са релативним интензитетом мањим од 0,05% су занемарене, као и линије нискоенергетских фотона и електрона који не могу да продру кроз типичне омотаче брахитерапијских извора.

**Табела 2.** Енергије и релативни интензитети  $\gamma$ -зрака и карактеристичних  $X$ -зрака за три извора коришћена у симулацијама [277].

$^{103}\text{Pd}$		$^{125}\text{I}$		$^{131}\text{Cs}$	
Енергија [keV]	Интензитет [%]	Енергија [keV]	Интензитет [%]	Енергија [keV]	Интензитет [%]
20,074	22,4	27,202	39,6	29,461	21,1
20,216	42,5	27,472	73,1	29,782	38,9
22,699	3,54	30,944	6,74	33,562	3,64
22,724	6,85	30,995	13,0	33,624	7,02
23,172	1,64	31,704	3,75	34,419	2,13
39,748	0,0683	35,493	6,68		

Фотони емитовани из извора су падали управно на једну страну спољашње коцке (лева страна на слици 22). Поље фотона у моделу било је униформно, једносмерно и квадратног попречног пресека површине једнакој површини једне стране спољашње коцке, у распону од  $100\ \mu\text{m} \cdot 100\ \mu\text{m}$  до  $270\ \mu\text{m} \cdot 270\ \mu\text{m}$  у различитим симулационим циклусима. Ова поједностављена геометрија фотонског поља апроксимира планарни брахитерапијски извор који се налази одмах поред циљане запреmine. Исти приступ, међутим, може да се примени за корекцију макроскопски одређеног  $DEF$  на произвољној позицији у пацијенту симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом. Тада би извор зрачења у симулацијама, уместо оригиналног фотонског поља из извора, емитовао поље модификовано због слабљења фотонског снопа.

### 4.3.4 Избор и прилагођавање физичких модела

За спровођење нумеричких експеримената у оквиру овог истраживања коришћен је софтверски алат  $GEANT4$ , верзија 10.5. Симулације честичног транспорта су

извршене на рачунару са процесором *Intel Core i7-4770k* [278] и *RAM* меморијом од 8 GB.

*GEANT4* алат обезбеђује и *CH* и *TS* физичке моделе за транспорт електрона, међутим, нити један од *TS* модела имплементираних у *GEANT4* (верзија 10.5) није развијен за материјале као што су злато, сребро или платина, већ само за течну воду и ДНК молекула. Из тог разлога су симулације за прорачун депоноване енергије на наноскопском нивоу спроведене у овој студији користиле *CH* алгоритам. Прецизније, употребљени су *Livermore* модели доступни преко конструктора *G4EmLivermorePhysics* (погледати табелу 3), допуњени конструктором *G4UAtomDeexcitation* намењеном симулацији релаксације електронског омотача (укључујући емисију карактеристичних *X*-зрака и Ожеових електрона), који укључују све релевантне аспекте спрегнутог транспорта фотона и електрона.

Постављање прага за дискретан третман тврдих судара на вредност блиску нули требало би, у принципу, да хибридни *CH* кодовима омогући симуирање свих интеракција на дискретан начин, апроксимирајући тако *TS* код [279]. Претходна истраживања су показала да су, у том смислу, *Livermore* физички модели имплементирани у *GEANT4* алату постигли највише [210, 280, 281]. *Livermore* физички конструктор *G4EmLivermorePhysics* омогућава да се спрегнути транспорт фотона и електрона прати до доње енергетске границе од 10 eV, иако је примена овог конструктора препоручена изнад 100 eV.

Три раније цитирана истраживања, која су поредила *GEANT4 CH* моделе са *TS* моделима, коришћена су као основ за избор оптималног скупа физичких модела у овом истраживању [279–281]. Ова претходна истраживања су обезбедила смернице о томе како да се подесе параметри симулације (праг за дискретан третман, максималну величину корака и најнижу енергију електрона), како би се *CH* прорачуни колико је то могуће приближили прорачунима који су спроведени *TS* приступом. Од различитих *CH* модела, за *Livermore* моделе је показано да најбоље описују транспорт електрона на микро- и наноскопском нивоу, због чега су модели од избора за овај тип прорачуна. *GEANT4* процеси коришћени у симулацијама, са придруженим моделима, наведени су у табели 3.

**Табела 3.** Листа *GEANT4* процеса са придруженим физичким моделима који су коришћени за симулацију фотонских и електронских интеракција.

Тип интеракције	<i>GEANT4</i> процес	<i>GEANT4</i> модел
<b>Фотон</b>		
Рејлијево расејање	<i>G4RayleighScattering</i>	<i>G4LivermoreRayleighModel</i>
Фотоелектрични ефекат	<i>G4PhotoElectricEffect</i>	<i>G4LivermorePhotoElectricModel</i>
Комптоново расејање	<i>G4ComptonScattering</i>	<i>G4LivermoreComptonModel</i>
<b>Електрон</b>		
Еластично расејање	<i>G4eMultipleScattering</i>	<i>G4GoudsmitSaundersonMscModel</i>
Јонизација и екситација	<i>G4eIonisation</i>	<i>G4LivermoreIonisationModel</i>
Емисија заочног зрачења	<i>G4eBremsstrahlung</i>	<i>G4LivermoreBremsstrahlungModel</i>

У *GEANT4* алату максимална величина корака ограничава растојање које честица (подразумевано наелектрисана) може да прелети у једном кораку. Праг за дискретан третман је енергетско ограничење за производњу секундарних честица. Када се секундарној честици пренесе мања енергија од енергије прага,

уместо симулирања њеног транспорта сва енергија се депонује локално на месту интеракције. Ако је енергија електрона или позитрона након корака мања од вредности постављене параметром најнижа енергија електрона, преостала енергија се додаје депонованој енергије и обуставља се транспорт честице. Користећи ранија истраживања као смернице, симулације за потребе овог истраживања су првобитно покренуте са подесивим параметрима постављеним на изванредно ниским вредностима: праг за дискретан третман је постављен на 10 eV, максимална величина корака на 0,1 nm и најнижа енергија електрона на 1 eV. Испоставило се да је време МК прорачуна са доступном рачунарском платформом, са параметрима усвојеним на тако строг начин, недопустиво дуго. Оптималан скуп вредности за три наведена параметра је стога тражен варирањем једног по једног параметра, са фиксним вредностима за друга два. Поред подношљивог просечног трајања симулације, које је произвољно подешено на 24 h, други критеријум за прихватање специфичне вредности за параметар био је квалитет добијених резултата у поређењу са резултатима симулације са најстрожијим сетом вредности. Резултат се сматрао прихватљивим ако је одступао за мање од 1% од оног добијеног са најнижим вредностима примењеним на сва три параметра. Испитивање трајања симулације и валидности резултата за различите величине и концентрације МНЧ показало је да је *Livermore* конструктор веома осетљив на промене вредности прага за дискретан третман и најниже енергије електрона, што је у складу са закључцима из [281], те су сходно томе ови параметри задржани на почетним најстрожијим вредностима од 10 eV и 1 eV, респективно. Варијација максималне величине корака, с друге стране, није имала видљив утицај на варијабилност или несигурност резултата. У складу са тим није наметнута горња граница за величину корака, већ је остављено да стварна величина сваког појединачног корака зависи само од физичког и геометријског модела. Релаксацијом овог ограничења обезбеђено је стотинак пута краће трајање симулација у поређењу са онима када се користи првобитна величина корака од 0,1 nm.

## 4.4 Резултати и дискусија

Приступ примењен за прорачуне коефицијента корекције  $r$  првобитно је тестиран и верификован поређењем са два сродна претходна истраживања, која су разматрала само златне наночестице (AuНЧ) [23, 29]. Корекциони коефицијент у наведеним публикацијама назван је „однос дозе” (енгл. *dose ratio*). Поређење је обухватило два пречника наночестица (20 nm и 100 nm), три концентрације (5, 10 и 20 (mg metal)/(g tissue)) и три енергије фотона (20 keV, 30 keV и 50 keV). Док је у овој студији за симулације коришћен *GEANT4*, два референтна рада су користила МК кодове *EGSnrc* и *PENELOPE*, респективно. Одговарајући резултати су приказани у табели 4.

Вредности коефицијента корекције израчунате у овој студији су блиске вредностима односа доза добијене у два ранија истраживања. Међутим, постоји систематско одступање нових вредности коефицијента корекције, које се огледа у томе што су оне донекле веће него у претходним студијама. Ово значи да се  $D_t$  и  $D_{mix}$  у једначини (4.3.7) мање разликују и да се очекује да ће нешто већи део депоноване енергије доспети до ткива које окружује наночестице него

што је претходно показано. Разлог за ово одступање лежи у чињеници да је у овој студији производња секундарних електрона била дозвољена уколико им је пренета енергија већа од 10 eV, док је у два референтна рада ова граница била виша (видети дискусију у наставку). Различите вредности прагова за дискретан третман постају значајне за наночестице малог пречника. Наиме, када се омогући производња секундарних електрона веома ниских енергија, они имају шансу да напусте МНЧ и да успоре у околној води/ткиву, ретко достижући друге МНЧ за разматране (ниске) концентрације наночестица. Правилност одступања у новим резултатима нарушена је у укупно пет случајева, када је утврђено да је коефицијент корекције мањи него у претходним истраживањима. Свих пет случајева се односе на фотоне од 50 keV, пошто на овој енергији упадних фотона електрони веома ниских енергија мање доприносе укупној дози.

Прецизност Монте Карло симулација је процењена према препорукама датим у 6. поглављу *MCNP5* приручника [282]. Број историја је одабран тако да је релативна проширена несигурност била мања од 1% у свим симулацијама.

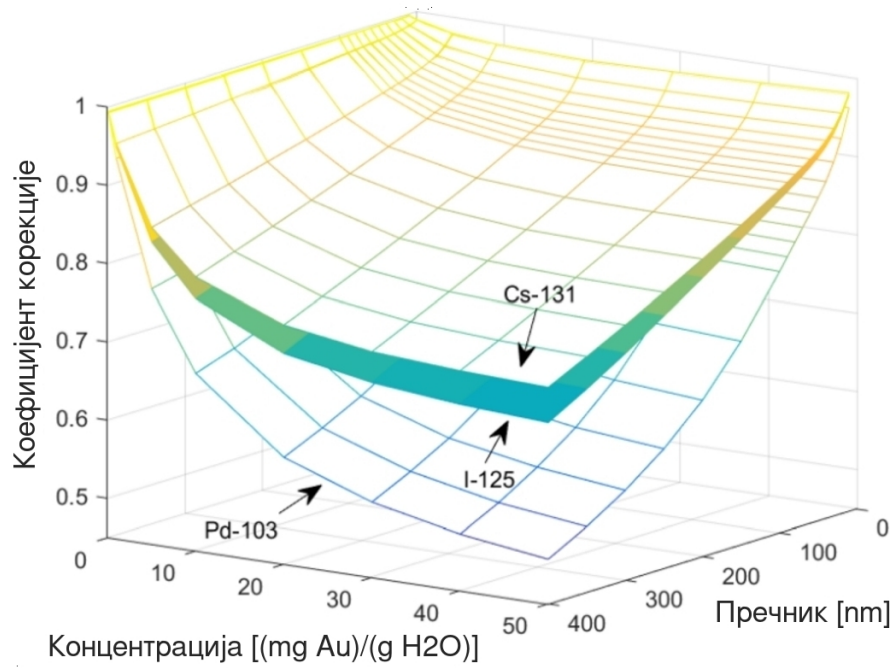
**Табела 4.** Вредности коефицијента корекције  $r$ , израчунате према једначини 4.3.7 за златне наночестице у *ICRU* ткиву [283], у поређењу са резултатима независних истраживања Когера и Кирбија [23] и Мартинова и Томсона [29].

Концентрација [ $\frac{\text{mg Au}}{\text{g tissue}}$ ]	Енергија фотона [keV]	Пречник AuНЧ = 20 nm			Пречник AuНЧ = 20 nm		
		Когер и Кирби	Мартинов и Томсон	Ова студија	Когер и Кирби	Мартинов и Томсон	Ова студија
5	20	0,949(6)	0,951(3)	0,956(4)	0,884(7)	0,882(3)	0,888(3)
	30	0,969(8)	0,963(5)	0,969(6)	0,927(7)	0,930(5)	0,932(6)
	50	0,984(12)	0,990(9)	0,984(9)	0,974(10)	0,950(9)	0,964(9)
10	20	0,937(6)	0,926(2)	0,939(3)	0,827(6)	0,824(2)	0,840(3)
	30	0,950(8)	0,947(4)	0,959(5)	0,910(7)	0,901(4)	0,910(4)
	50	0,984(11)	0,968(8)	0,979(8)	0,946(10)	0,952(7)	0,951(8)
20	20	0,917(7)	0,902(2)	0,925(3)	0,791(6)	0,782(2)	0,799(3)
	30	0,952(8)	0,939(3)	0,954(5)	0,881(7)	0,875(3)	0,891(4)
	50	0,986(11)	0,961(6)	0,978(7)	0,942(10)	0,929(6)	0,943(7)

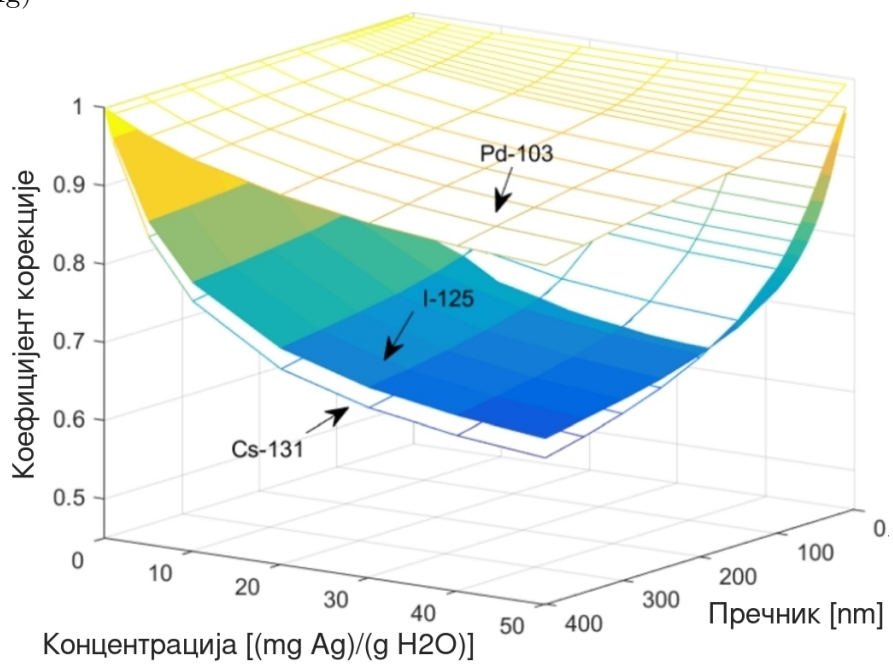
Симулације су спроведене како би се утврдила зависност коефицијента корекције фактора повећања дозе  $r$  од концентрације и пречника наночестица за три брахитерапијска извора и три врсте металних наночестица. Израчуната зависност за наночестице злата, сребра и платине приказана је на слици 23. Из једначине 4.3.7 произилази да ниже вредности коефицијента корекције на овим графицима означавају већу разлику између вредности  $DEF$  израчунатих на два претходно описана начина, са хомогенизованом или структурираном геометријском репрезентацијом подрегиона за процену дозе. Пошто су све израчунате вредности  $r$  мање од јединице, вредности  $DEF$  одређене приступом са дискретном репрезентацијом наночестица ( $DEF_{struct}$ ) су ниже, до 49% него вредности одређене прорачунима са хомогенизованом репрезентацијом подрегиона ( $DEF_{mix}$ ). Део енергије депоноване у циљаној запремини се апсорбује у самим МНЧ, због чега је ова енергија искључена из  $DEF$  када се МНЧ моделују дискретно. Са друге стране, овај феномен се игнорише када се циљана запремина третира као хомогена смеша метала и воде, што доводи до прецењених вредности  $DEF$ . Графици



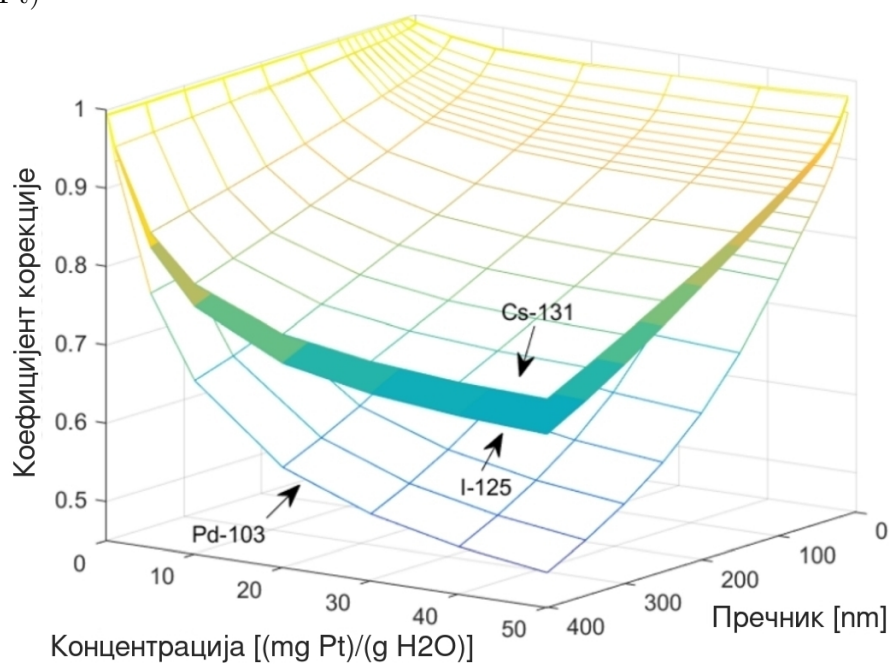
(а) Злато (Au)



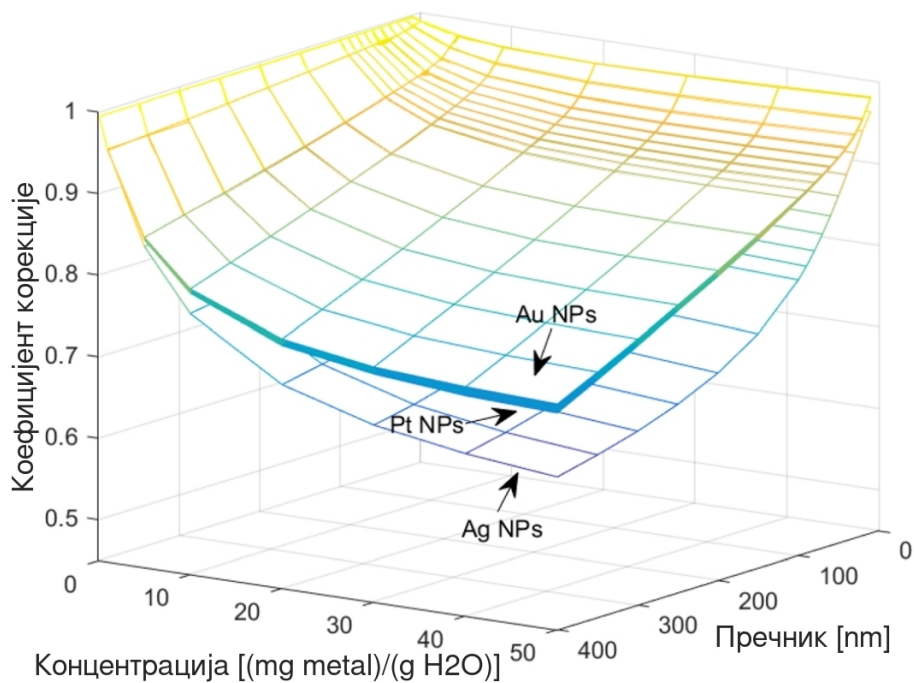
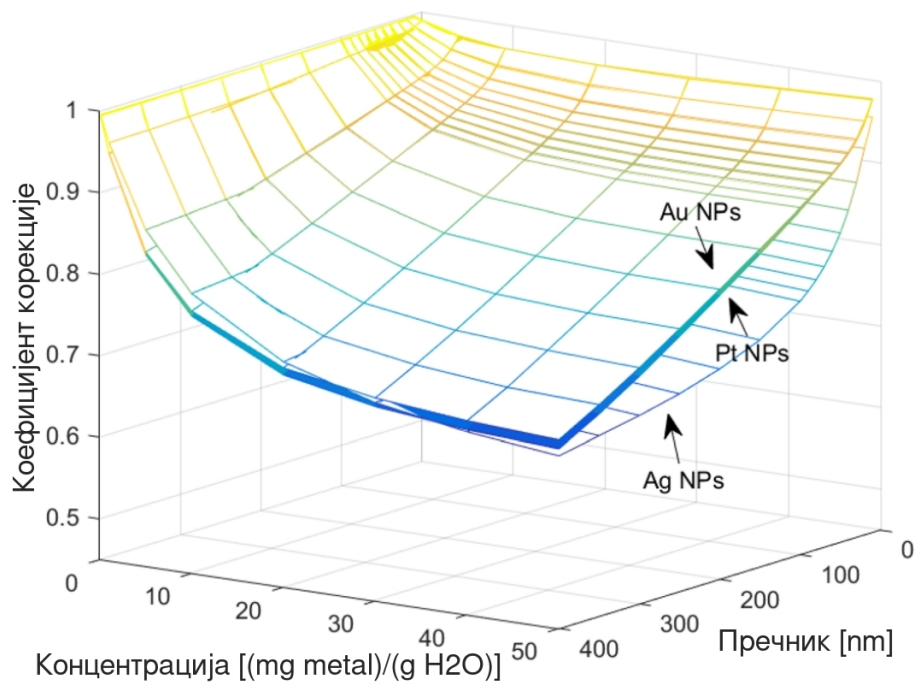
(б) Сребро (Ag)



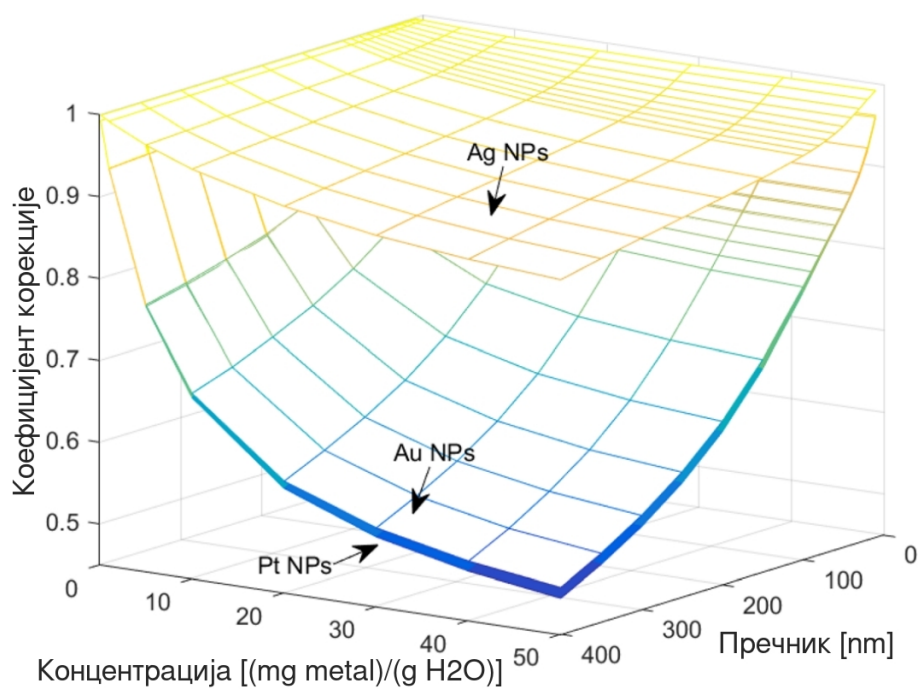
(в) Платина (Pt)



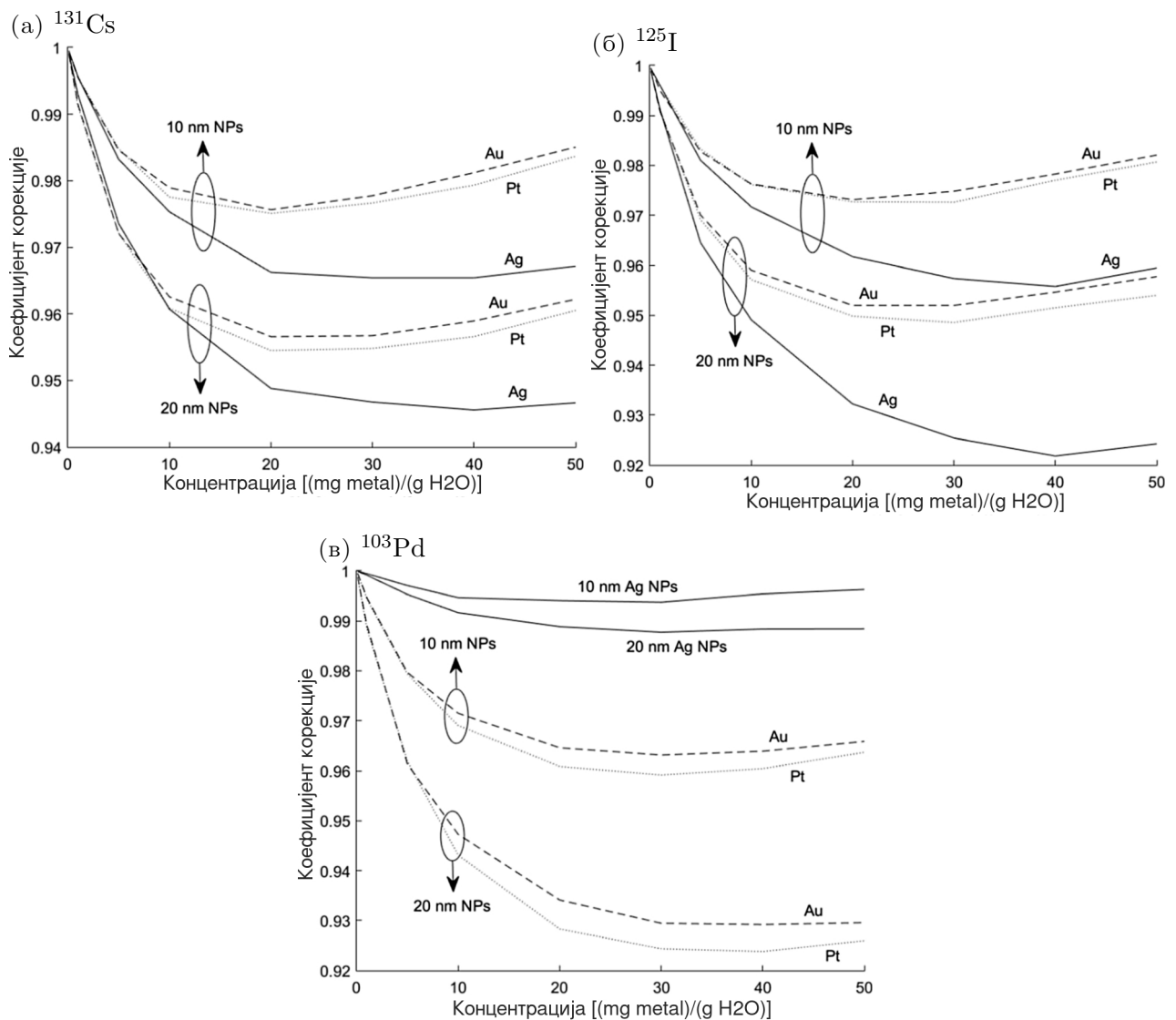
**Слика 23.** Зависности коефицијента корекције  $r$  од концентрације и пречника наночестица, добијене помоћу симулација за три брахитерапијска извора ( $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{Cs}$ ). Материјал за наночестице био је (а) злато, (б) сребро и (в) платина.

(a)  $^{131}\text{Cs}$ (б)  $^{125}\text{I}$ 

(в)  $^{103}\text{Pd}$



**Слика 24.** Зависности коефицијента корекције  $r$  од концентрације и пречника наночестица, добијене помоћу симулација за наночестице од злата, сребра и платине. Брахиотерапијски извор је (а)  $^{131}\text{Cs}$ , (б)  $^{125}\text{I}$  и (в)  $^{103}\text{Pd}$ .



**Слика 25.** Зависност коефицијента корекције  $r$  од концентрације наночестица, за МНЧ чији су пречници 10 nm и 20 nm. Извор је (а)  $^{131}\text{Cs}$ , (б)  $^{125}\text{I}$  и (в)  $^{103}\text{Pd}$ .

са слике 23 су прегруписани на слици 24 спајањем графика добијених за исти извор и различите метале.

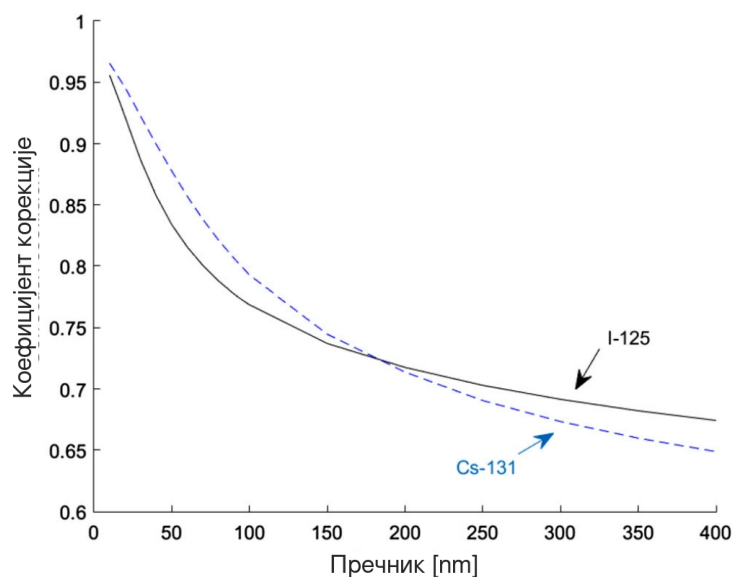
Графици приказани на сликама 23 и 24 показују општи тренд смањења коефицијента корекције  $r$  како се повећава концентрација или величина наночестица, уз неке значајне изузетке. За мале наночестице пречника  $\leq 30$  nm,  $r$  на почетку прати општи тренд пада вредности са концентрацијом, али онда има тенденцију раста или нивелисања како концентрација МНЧ расте преко 20 (mg metal)/(g H<sub>2</sub>O). Ова тенденција је видљива у горњим десним деловима графика приказаних на слици 24.(а),(б), али је још јасније видљива на слици 25, где су зависности  $r$  од концентрације наночестица приказане за МНЧ пречника 10 nm и 20 nm, за сва три извора. Ово запажање сугерише да када се концентрација малих МНЧ повећава, депоновање енергије унутар наночестица се компензује повећањем укупног броја фотонских интеракција и секундарних електрона које оне производе.

Најмање разлике у два приступа моделовања подрегиона за рачунање дозе

примећене су за сребрне наночестице и извор  $^{103}\text{Pd}$ . Одговарајући графици на слици 23.(б) показују да  $r$  остаје близу јединице за све концентрације и пречнике  $\text{AgНЧ}$ .

Сасвим супротно, за златне и платинијумске наночестице прорачуни са истим извором су произвели најниже вредности  $r$  (тј. примећене су највеће разлике у два приступа), као што је приказано на слици 23.(а),(в). Специфичност резултата за сребрне наночестице узрокована је позицијом  $K$  љуске три метала ( $\text{Au}$ ,  $\text{Ag}$  и  $\text{Pt}$ ) у енергетској зависности коефицијента атенуације у односу на енергије  $\gamma$ - и  $X$ -зрака емитованих из извора (видети табелу 2). За три метала разматрана у симулацијама,  $K$  љуска је на 80,7 keV за злато, 25,5 keV за сребро и 78,4 keV за платину. Наиме, енергије емитованих фотона из  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{Cs}$  су нешто веће од енергије  $K$  љуске сребра, док исто не важи или није од значаја (интензитет  $\gamma$ -зрака енергије 39,748 keV емитованих из  $^{103}\text{Pd}$  износи свега 0,0683%) за преостале комбинације извора и метала.

Још једна специфична карактеристика коефицијента корекције  $r$  за  $\text{AgНЧ}$ , огледа се у нижим вредностима  $r$  за извор  $^{125}\text{I}$  него за  $^{131}\text{Cs}$  за мање наночестице, док супротно важи за веће наночестице. Ово је јасније приказано на слици 26, на којој је представљена зависност  $r$  од пречника сребрних наночестица за концентрацију од 40 (mg Ag)/(g H<sub>2</sub>O).



**Слика 26.** Зависност коефицијента корекције  $r$  од пречника сребрних наночестица, за концентрацију од 40 (mg Ag)/(g H<sub>2</sub>O) и изворе  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{Cs}$ .

У поређењу са претходним дозиметријским МК студијама које су испитивале разлике између два наведена приступа моделовања наночестица за процену вредности  $DEF$ , ово истраживање нуди неколико нових погледа и увида. У раду [24], на пример, осим што је примећено да симулације са хомогенизованом репрезентацијом прецењују дозиметријску добит у ткиву која би могла да буде постигнута применом златних наночестица, примећено је и да вредност  $DEF$  (израчуната са  $MCNPX$  кодом) за дату концентрацију наночестица или расте како се повећава величина  $\text{AuНЧ}$  или није битно погођена овом променом. Резултати нашег истраживања, међутим, показују да део енергије зрачења који остаје унутар дискретно моделованих  $\text{MНЧ}$  расте са величином наночестица (за златне

наночестице видети графике на слици 23.(a)), због чега се очекује да вредност  $DEF$  опада како се величина  $AuHЧ$  повећава. Ово неслагање се може приписати разликама између геометријских модела и ограничењима физичких модела који описују транспорт честица. У раду [24], регион за процену дозе (ћелијско језгро) није садржао  $AuHЧ$ , већ су оне биле присутне само у запремини која га окружује (цитоплазми), док су у нашем истраживању дискретно моделоване наночестице равномерно распоређене у централном подрегиону у ком је вршено израчунавање депоноване енергије (видети слику 22 и пропратни текст). Осим тога, у *MCNPX* коду могуће је моделовати спрегнут транспорт фотона и електрона само изнад 1 keV, што је за два реда величине веће од прага за дискретан третман електронских и фотонских интеракција примењеног у нашем истраживању.

У МК студији публикованој у раду [23], праг за производњу секундарних електрона и фотона, постављен на 100 eV у МК коду *PENELOPE*, био је десет пута већи од прага усвојеног за потребе нашег истраживања. Осим тога, у [23], електронска равнотежа је урачуната апроксимативно. Првобитно, моделована је серијом засебних симулација у којима је симулиран транспорт секундарних електрона који су у претходној симулацији напустили регион од интереса, да би на крају било одлучено да се електронска равнотежа апроксимира депоновањем енергије одбеглих електрона директно у ткиво. Ваљаност овакве апроксимације може да зависи од концентрације наночестица, због чега је у нашој студији електронска равнотежа успостављена експлицитно, одговарајућим подешавањем састава и геометрије спољашње коцке која окружује подрегион за прорачун дозе, као што је описано у одељку 4.3.2.

За потребе студије описане у раду [29], симулиран је транспорт електрона и фотона изнад 1 keV помоћу МК кода *EGSnrc*, у поређењу са границом од 10 eV изнад које је моделован транспорт честица у *GEANT4* симулацијама припремљеним за потребе нашег истраживања. У *EGSnrc* симулацијама су  $AuHЧ$  биле правилно распоређење формирајући кубну кристалну решетку, искошену у односу на правац простирања упадног фотонског снопа како би се избегло да путање примарних фотона или пролазе кроз велики број наночестица у једном реду или их у потпуности заобилазе, за разлику од рачунарски захтевније униформне расподеле наночестица коришћене у геометријском моделу описаном у поглављу 4.3.2.

Ове три и већина других ранијих МК студија које су користиле структурирану репрезентацију запремине са наночестицама разматрале су само златне наночестице [22–24, 29, 178–181, 183, 184, 186, 187, 198], док наше истраживање врши поређење вредности  $DEF$  за три врсте наночестица. Резултати приказани на слици 23 сугеришу да разлика између два начина репрезентације циљане запремине (хомогенизована и структурирана) највише утиче на вредност  $DEF$  када се користи извор  $^{103}\text{Pd}$  са златним или платинијумским наночестицама. За сребрне наночестице, разлика је најизраженија када се као извор користи или  $^{131}\text{Cs}$  или  $^{125}\text{I}$ , у зависности од величине наночестица.

Могуће је предложити и апроксимативну методу за одређивање коефицијента корекције  $r$  која би додатно убрзала прорачуне, иако је њена примена ограничена величином и концентрацијом наночестица. Када би се укупна енергија предата смеси метала и ткива могла апроксимирати изразом  $E_{mix} \approx E_t + E_{np}$ , тада би се

израз (4.3.7) за коефицијент корекције  $r$  свео на:

$$r = (1 + k) \frac{E_t}{E_t + E_{np}}, \quad (4.4.1)$$

чиме би била отклоњена потреба за покретањем симулација са централним подрегионом испуњеним смешом воде и метала. Наиме, како свака симулација која се изводи са структурираном репрезентацијом централног подрегиона производи вредности и за  $E_t$  и за  $E_{np}$ , она такође директно производи вредност коефицијента корекције кроз једначину (4.4.1). Да би се тестирала валидност ове апроксимације, вредности  $r$  добијене из једначина (4.3.7) и (4.4.1) су упоређене за опсеге концентрација и величина наночестица који су претходно коришћени. Испоставило се да су вредности добијене из једначине (4.4.1) веће, али само до 1% у већини случајева, осим код великих наночестица, где су се појавила већа одступања, достижући 4% за златне и платинијумске наночестице пречника 400 nm при максималној испитиваној концентрацији од 50 (mg metal)/(g H<sub>2</sub>O). Генерално, апроксимативан метод би могао да буде прихватљив за пречнике наночестица до 100 nm и концентрације које нису веће од 30 (mg metal)/(g H<sub>2</sub>O).

## 4.5 Закључак

Вредности фактора повећања дозе код фотонске брахитерапије поспешене металним наночестицама, добијене из Монте Карло симулација, кориговане су због чињенице да део депоноване енергије зрачења остаје унутар самих наночестица, никада не достижући до околног ткива, и самим тим не доприноси терапеутски релевантној дози. Корекција је постигнута моделовањем металних наночестица дискретно, као засебне сфере равномерно распоређене унутар дела циљане запремине (подрегион са водом), уместо представљања овог подрегиона као хомогене смеше метала и воде. Разматрана су три метала (Au, Ag и Pt) и три извора зрачења (<sup>103</sup>Pd, <sup>125</sup>I и <sup>131</sup>Cs).

Намера је била да се у обзир узме што више МНЧ и да се у складу са тим структурирани подрегион у симулационом геометријском моделу учини довољно великим да их садржи. Међутим, велики број МНЧ у подрегиону за рачунање дозе намеће повећану потребу за ресурсима рачунарског система. Број МНЧ и величина овог региона ограничени су како би се чак и за најзахтевнији сценарио (онај са најмањим наночестицама и највећом концентрацијом сребра) могле спровести симулације са доступном хардверском платформом. Даље партиционисање структуриране запремине било је потребно за мале наночестице при високим концентрацијама, како би се наночестице једноставно и рачунски ефикасно распоредиле без преклапања или извиривања.

Електронска равнотежа је обезбеђена у унутрашњој коцки тако што је овај подрегион обавијен већом хомогеном коцком са одговарајућим саставом, чија је величина установљена на основу домета најбржих секундарних електрона који се појављују за три разматрана радиоактивна извора.

Истраживање представљено у овој глави демонстрира да прорачун апсорбоване дозе на нано- и микроскопском нивоу у радиотерапији поспешеној МНЧ захтева да се посебна пажња посвети односу између геометријских својстава



дискретно репрезентованих МНЧ (њихове величине, концентрације и расподеле) и кључних параметара у физичким моделима који описују емисију и пропагацију секундарног зрачења. Ако се тренутно доступни *CH* МК алгоритми користе за транспорт секундарних електрона, параметри физичких модела морају да буду пажљиво подешени да би се достигао висок ниво тачности у процени дозе. У *Geant4* МК алату који се користи у нашој студији, ово се односи на праг за дискретан третман, максималну величину корака и најнижу енергију електрона, које треба прилагодити тако да се апроксимира стваран *TS* алгоритам онолико колико је то практично изводљиво. Испитан је утицај ових параметара, што је довело до усвајања стриктног сета вредности за параметре, чиме је омогућено прецизније одређивање корекције *DEF* него у претходним сличним истраживањима.

Резултати добијени у овим пажљиво подешеним симулацијама показују да је коефицијент корекције  $r = DEF_{struct}/DEF_{mix}$ , израчунат за централни подрегион, мањи од јединице за све концентрације и величине МНЧ. Ово потврђује да је вредност *DEF* прецењена када је запремина за прорачун дозе представљена као хомогена смеша метала и ткива, јер је део депоноване енергије зрачења апсорбован у наночестицама занемарен. Део депоноване енергије изгубљен у наночестицама генерално се повећава како расте концентрација или величина МНЧ, што резултира падом вредности коефицијента корекције *r*. Уочени су неки значајни изузеци од овог тренда, какав је за мале МНЧ, за које *r* прво опада, али затим расте при вишим концентрацијама наночестица, када се енергија фотона депонована унутар МНЧ компензује повећањем укупног броја фотонских интеракција и секундарних електрона. За мале AgНЧ приметна је већа корекција када се као извор користи  $^{125}\text{I}$  него  $^{131}\text{Cs}$ , док супротно важи за веће AgНЧ. Најмања корекција у целини (са вредностима *r* близу јединице) примећена је за AgНЧ и извор  $^{103}\text{Pd}$ , док је највећа корекција (са најнижим вредностима *r*) пронађена за Au и Pt наночестице када је као извор коришћен  $^{103}\text{Pd}$ .

Корекција *DEF* приказана овде не узима у обзир биолошку ефикасност депоноване енергије зрачења, већ само коригује вредност апсорбоване дозе у биолошком систему (тј. изван МНЧ), која потенцијално може да допринесе оштећењу циљаних ћелијских структура. Осим тога, пошто се разматрају само брахитерапијски извори, сноп фотона којим је озрачена циљана запремина представљен је као првобитно емитован сноп из извора, без модификације због слабљења интензитета фотонског снопа. Варијација фактора повећања дозе *DEF* и његове корекције *r* са дубином у ткиву могла би да буде истражена уколико би се претходно помоћу макроскопске симулације урачунале промене у фотонском пољу, када би ова метода могла да буде примењена и на друге врсте фотонске радиотерапије поспешене МНЧ.

Детаљни алгоритми за моделовање електронских интеракција од догађаја до догађаја и детаљни физички модели релаксационих процеса у металима су потребни како би прорачунате вредности *DEF* биле довољно тачне да формирају поуздану основу на којој ће се заснивати будући *in vivo* тестови радиотерапије поспешене металним наночестицама на људима. Када *TS* модели постану доступни, Монте Карло прорачуни ће моћи да испоруче коефицијент корекције *r* са још већом прецизношћу.



## Глава 5

# Утицај облика и унутарћелијске локализације AuНЧ на расподелу дозе у фотонској радиотерапији

### 5.1 Сажетак

Током двадесетак година интензивно се истражује потенцијал златних наночестица као радиосензибилизујућег средства у фотонској радиотерапији. Циљана достава AuНЧ одређеним местима у ћелијама и ткивима може да допринесе високолокализованом повећању дозе зрачења, при чему се околне здраве структуре могу у великој мери поштедети од нежељених ефеката зрачења. Ефикасност уведених AuНЧ у погледу повећања дозе зависи од карактеристика наночестица, будући да депонована енергија зрачења не стиже сва до циљане биолошке структуре, већ се делимично апсорбује унутар самих наночестица или се дистрибуира негде другде. Истраживање приказано у овој глави спроведено је да би се испитао утицај облика и локализације AuНЧ на повећање дозе и унутарћелијску расподелу депоноване енергије у фотонској радиотерапији поспешеној МНЧ. Обрасци депоновања енергије су израчунати са наноскопском прецизношћу помоћу Монте Карло симулација транспорта зрачења, оптимизованих тако да омогуће структурирану репрезентацију запремине са уведеним AuНЧ. Разматране су наночестице исте запремине и масе за три облика која се уобичајено сусрећу у МК студијама (наносфере, наноштапови и квадратне наноплоче), како би се испитале разлике у пропагацији и апсорпцији секундарних наелектрисаних честица које производе упадни фотони. Проучавано је пет различитих просторних расподела сферних AuНЧ на нивоу једне ћелије и међусобно упоређено према енергији депонованој у ћелијском једру. Енергија фотона, величина и концентрација наночестица такође је варирана у симулационим циклусима, а њихов утицај је анализиран у спрези са обликом и локализацијом наночестица. Добијени резултати откривају како испитивана својства наночестица утичу на њихову способност повећања дозе и на специфичност озрачивања у фотонској радиотерапији поспешеној AuНЧ.

## 5.2 Увод

Када су прикладно обликоване и/или функционализоване, AuНЧ постижу високу специфичност везивања и могу се селективно испоручити ћелијама или унутарћелијским компонентама [14, 143, 144]. Због свог високог атомског броја и густине, AuНЧ уведене у специфичну запремину или причвршћене за жељене структуре могу повећати локално депоновање енергије преко секундарних електрона које у њима производе примарни фотони. Усмеравањем депоноване енергије ка избраним метама на овај начин, туморским ћелијама или унутарћелијским структурама могу да буду испоручене високе дозе зрачења, док истовремено здраво околно ткиво може да буде заштићено од нежељених ефеката јонизујућег зрачења. Ово селективно повећање дозе зависи од карактеристика наночестица, пошто сва депонована енергија зрачења не достиже пројектован биолошки циљ, већ се делимично апсорбује унутар самих наночестица или се дистрибуира негде другде [23, 179, 186]. Преклиничка истраживања о радиотерапији поспешеној МНЧ често се ослањају на МК симулације транспорта зрачења, које могу моделовати биолошке структуре са уведеним наночестицама, израчунати расподелу дозе унутар њих и испитати ефикасност разноврсних наночестица у различитим сценаријима озрачивања [20, 29, 31, 177, 284–289]. У МК студији представљеној у овој глави испитан је утицај облика и унутарћелијске локализације златних наночестица на повећање дозе и расподелу депоноване енергије у ћелији код фотонске радиотерапије поспешене AuНЧ. Према најбољем сазнању аутора, спроведено је свега неколико претходних истраживања заснованих на Монте Карло методама која испитују ефекте које ове карактеристике наночестица имају на повећање ефикасности радиотерапије [24, 182, 290–293]. У поређењу са овим истраживањима, МК студија приказана у петој глави је детаљнија у погледу моделовања транспорта секундарних електрона и свеобухватнија у погледу испитиваних параметара наночестица, али такође и егзактнија у погледу централних карактеристика наночестица које су разматране. Физички и геометријски модели у симулацијама су одабрани и прилагођени тако да омогуће структурирану репрезентацију запремине са AuНЧ и да обезбеде прорачун депоноване енергије са нанометарском прецизношћу. Симулациони модели у нашем истраживању разликују се од оних ранијих по томе што наглашавају утицај облика и локализације наночестица на расподелу депоноване енергије зрачења, дефинисањем геометрије AuНЧ и ћелијског модела на прикладан начин, као што је описано у поглављу 5.3. Овим је омогућено да се упореди ефикасност различито обликованих или локализованих AuНЧ независно од других тестираних фактора утицаја, али ипак у спрези са њима. Додатни фактори чије су вредности мењане у различитим симулационим циклусима укључују енергију фотона, величину наночестица и концентрацију, при чему су њихове вредности вариране у ширим опсезима него у било ком од претходних истраживања. Добијени резултати указују на то како испитиване карактеристике AuНЧ утичу на њихову способност повећања дозе и на специфичност озрачивања. Закључци изведени у оквиру истраживања обезбеђују смернице за оптимизацију дизајна AuНЧ које би могле да се користе у фотонској радиотерапији.

## 5.3 Методе и модели

За спровођење нумеричких експеримената у оквиру овог истраживања коришћен је софтверски алат *GEANT4*, верзија 10.7. Симулације честичног транспорта су извршене на рачунару са процесором *AMD Ryzen™ Threadripper™ 1950X* [294] и *RAM* меморијом од 32 GB. Моделовање транспорта честица зарад израчунавања дозе са наноскопском прецизношћу засновано је на моделима имплементираним у *Livermore* конструктору *G4EmLivermorePhysics*, са параметрима алгорита прилагођеним тако да се симулације колико је то могуће приближе стварним *TS* симулацијама (погледати 4.3.4), допуњени конструктором *G4UAtomDeexcitation* намењеном симулацији релаксације електронског омотача (погледати 3.3.4). Ниво детаља који обезбеђују ови физички модели омогућава да се запремина са уведеним наночестицама моделује као структурирани регион, са МНЧ представљеним као дискретни геометријски ентитети распоређени унутар региона, омогућавајући извођење нанодозиметријских прорачуна. Сет физичких модела одабран и прилагођен за нанодозиметријске прорачуне је сувише сложен и захтеван за макроскопске симулације, онемогућавајући да се дозиметријски прорачуни на нивоу ткива изведу у било ком разумном временском оквиру, чак и са оптимизованом употребом рачунарских ресурса. Приступ са хомогенизованом репрезентацијом, с друге стране, третира запремину са уведеним наночестицама као хомогену смешу метал-ткиво и захтева мање детаљан транспорт електрона, чиме се дозвољава да се у симулацијама разматра транспорт честица у целом региону од интереса за радиотерапијски третман, али може да омогући само макродозиметријску анализу. Резултати симулација спроведених у оквиру овог истраживања допуњују информације добијене хомогенизованом репрезентацијом и откривају како облик и локализација АУНЧ утичу на расподелу депоноване енергије, ослањајући се на нанодозиметријске прорачуне.

Уместо моделовања циљане запремине у пуној величини (на макро скали), уведена је мања репрезентативна запремина, која је представљала регион са уведеним АУНЧ. Једна таква запремина, која садржи једну или више наночестица, коришћена је као геометријски модел у симулацијама. Репрезентативна запремина је одабрана тако да апроксимира циљану запремину или један њен део (нпр. воксел у макроскопској симулацији), на начин да уколико се у њој истоветној запремини наслага мноштво идентичних репрезентативних запремина без преклапања или празнина, добија структура слична оригиналној. Репрезентативна запремина је била у облику коцке у свим симулацијама, али се разликовала по величини и садржају у зависности од испитиваних параметара АУНЧ.

У симулацијама је претпостављено да у репрезентативној запремини постоји електронска равнотежа, пошто би у региону који представља била окружена истоветним запреминама изложене истом фотонском пољу. Претпоставка електронске равнотеже била је оправдана чак и за хетерогене локализације наночестица унутар репрезентативне запремине (описане у одељку 5.3.2), пошто би све суседне запремине садржале исте нехомогености у расподели АУНЧ као запремина коришћена у симулацијама. Моделовање електронске равнотеже, односно стања у којем за сваки електрон који излази из репрезентативне запремине постоји још један такав електрон који из околног ткива улази у њу, постигнуто је модификацијом изворног кода *GEANT4* алата тако да се сви електрони који

изнутра ударају о граничну површину репрезентативне запремине спекуларно рефлектују назад у ту запремину.

### 5.3.1 Облик наночестица

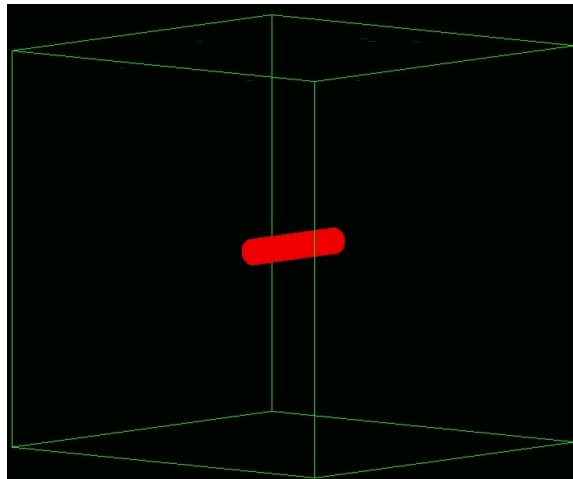
У симулацијама које су испитивале утицај облика наночестица, репрезентативна запремина је била коцка испуњена водом (вода која служи као замена за ткиво, категорисана је као материјал *G4\_WATER* у *GEANT4*) са једном златном наночестицом у њој (материјал *G4\_Au* у *GEANT4*) (слика 27). За сваку назначену величину и концентрацију АунЧ, запремина коцке је одређена изразом:

$$V_c = V_{NP} + V_W = V_{NP} \left( 1 + \frac{\rho_{Au}}{k\rho_W} \right), \quad (5.3.1)$$

где су  $\rho_{Au}$  и  $\rho_W$  густине злата и воде, респективно. Запремина воде која испуњава коцку је одређена полазећи од концентрације наночестица  $k = m_{Au}/m_W$  (изражене у милиграмима злата по граму воде, тј. у јединици [(mg Au)/(g H<sub>2</sub>O)]):

$$V_W = \frac{m_W}{\rho_W} = \frac{m_{Au}}{k\rho_W} = V_{NP} \frac{\rho_{Au}}{k\rho_W}. \quad (5.3.2)$$

За АунЧ различитих величина и концентрација које су овде испитане, дужина ивице коцке добијена према једначини (5.3.1), кретала се у опсегу од 79,70 nm до 2,163  $\mu$ m.



**Слика 27.** Златни наносштап постављен у центру репрезентативне запремине испуњене водом у облику коцке. У симулацијама које су испитивале утицај облика наночестица, репрезентативна запремина је садржала само једну наночестицу у свакој симулацији, било наносферу, наносштап или наноплочу. Величина репрезентативне запремине се мењала тако да одражава различите концентрације наночестица.

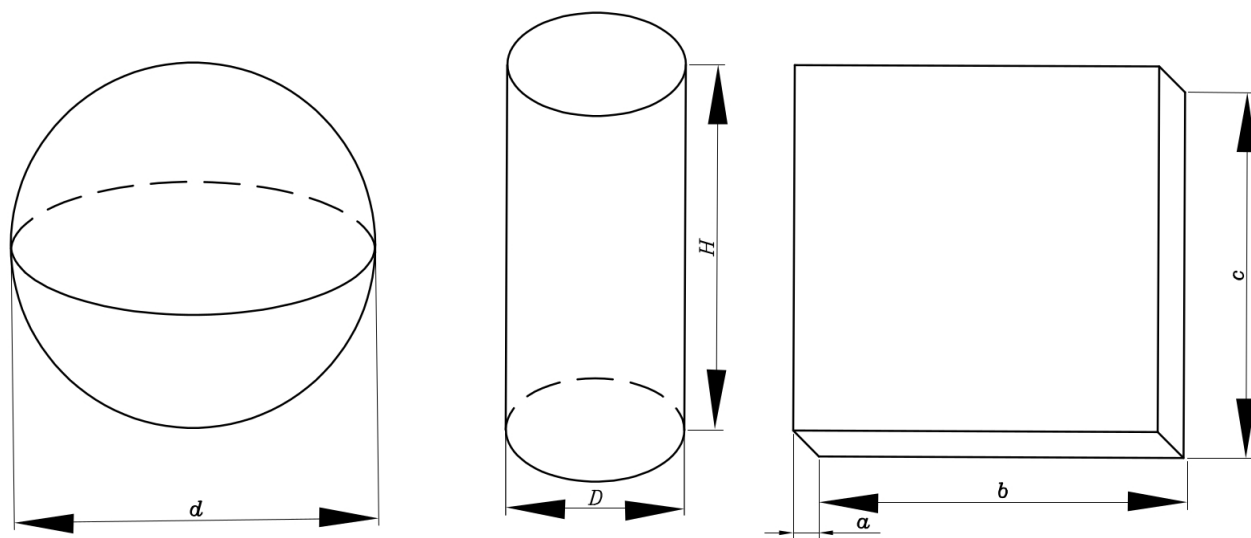
Испитана су три облика наночестица, у којим се оне уобичајено производе: наносфере, наносштапови и квадратне наноплоче (слика 28). Оне су упоређене према енергији депонованој у околном ткиву (тј. води у коцки). Само ова енергија, која се не апсорбује унутар самих наночестица, може потенцијално да допринесе оштећењу циљаних ћелијских структура. Резултати симулација су упоређени за

наночестице исте запремине (месе) за три испитивана облика. Коришћене су три различите величине наночестица. За пречник наносфере су усвојене вредности  $d = 10, 50$  или  $100 \text{ nm}$ . Потом су израчунате димензије цилиндричних наноштапова и квадратних наноплоча за сваки од ова три случаја, тако да су сва три облика имала исту запремину. Однос димензија је произвољно постављен на  $D : H = 1 : 5$  за наноштапове (где је  $D$  пречник, а  $H$  висина) и на  $a : b : c = 1 : 100 : 100$  за наноплоче. Са усвојеним пречником наносфере  $d$ , одговарајуће димензије за друга два облика наночестица су затим израчунате полазећи од израза:

$$D = \frac{d}{\sqrt[3]{7,5}}, \quad H = 5D \quad (5.3.3)$$

$$a = d \sqrt[3]{\frac{\pi}{60000}}, \quad b = c = 100a \quad (5.3.4)$$

За три испитиване величине, запремине наночестица биле су  $523,6 \text{ nm}^3$ ,  $65450 \text{ nm}^3$  и  $523600 \text{ nm}^3$ .



**Слика 28.** Илустрација три разматрана облика АунЧ: наносфера, наноштап и квадратна наноплоча. Илустрације нису у размери – димензије наночестица су наведене у тексту.

Током фотонске радиотерапије циљана запремина је уобичајено, у било ком одређеном тренутку, изложена усмереном снопу фотона. Уколико су у циљану област уведени златни наноштапови или наноплоче, они попримају различите оријентације у односу на правац простирања снопа. Под претпоставком да наночестице нису специфично функционализоване за везивање на унутарћелијском нивоу, постојаће униформна расподела наноштапова или наноплоча унутар апроксимираних запремина, како у погледу положаја тако и у погледу оријентације. Да би се моделовала униформна расподела наноштапова или наноплоча по свим могућим оријентацијама у простору, оријентација једне наночестице унутар репрезентативне запремине морала би поново да се узоркује за сваки фотон из једносмерног снопа који пада на коцку. Уместо да се симулира једносмерни снап и узоркује нова оријентација наночестице за сваки упадни фотон, што је изузетно неефикасно, наночестица је постављена у центар репрезентативне запремине и

фиксирана у произвољно одабраној оријентацији. Коцка са наночестицом је затим била изложена изотропном пољу фотона, који су падали на коцку из свих могућих праваца.

Извршавање МК симулација довело је до процене вредности депонованих енергија у наночестици  $E_{np}$  и околној води  $E_W$ . Фракција депоноване енергије у води је потом одређена као:

$$\delta_W^i = \frac{E_W^i}{E_W^i + E_{np}^i}, \quad (5.3.5)$$

где горњи индекс  $i$  означава један од три испитивана облика наночестица ( $i = sphere, rod$  или  $plate$ ). Како је вода у симулацијама замена за ткиво, само енергија депонована у води се сматрала искористивом из перспективе било каквог радиотерапеутског и биолошког ефекта. С обзиром на ово, једначином (5.3.5) дефинише се *искористива фракција депоноване енергије*. Утицај облика наночестице квантитативно је изражен *релативном искористивом фракцијом депоноване енергије у односу на сферне АuНЧ*:

$$\Delta^i = \frac{\delta_w^i - \delta_w^{sphere}}{\delta_w^{sphere}}, \quad i = rod, plate. \quad (5.3.6)$$

### 5.3.2 Локализација наночестица

У симулацијама које су испитивале утицај локализације наночестица унутар једне ћелије, репрезентативна запремина је била коцка са сфером у центру и наночестицама. Димензије коцке и сфере биле су фиксне у свим симулацијама: за ивицу коцке усвојена је вредност 15,04  $\mu\text{m}$ , док је пречник сфере износио 4,329  $\mu\text{m}$ . Ова репрезентативна запремина је усвојена као једноставан модел ћелије сисара, са сферним једром унутар цитоплазме. Прецизније, хепатоцит (ћелија ткива јетре) је послужио као основа за такав модел и по облику и по димензијама. Цела коцка, укључујући сферу у њеном центру, била је испуњена водом (материјал  $G4\_WATER$  у  $GEANT4$ ). Дакле, нуклеоплазма и цитоплазма су моделоване као да су састављене од течне воде исте густине, иако се њихове густине заправо разликују и варирају у зависности од типа ћелије [295, 296]. Такав избор за ћелијски модел је омогућио да се истражује утицај локализације наночестица независно од ових варијација, као и да се резултати упореде са резултатима претходних студија које су се бавиле радиотерапијом спешеном МНЧ, од којих су многе усвојиле исту апроксимацију [24, 182, 291].

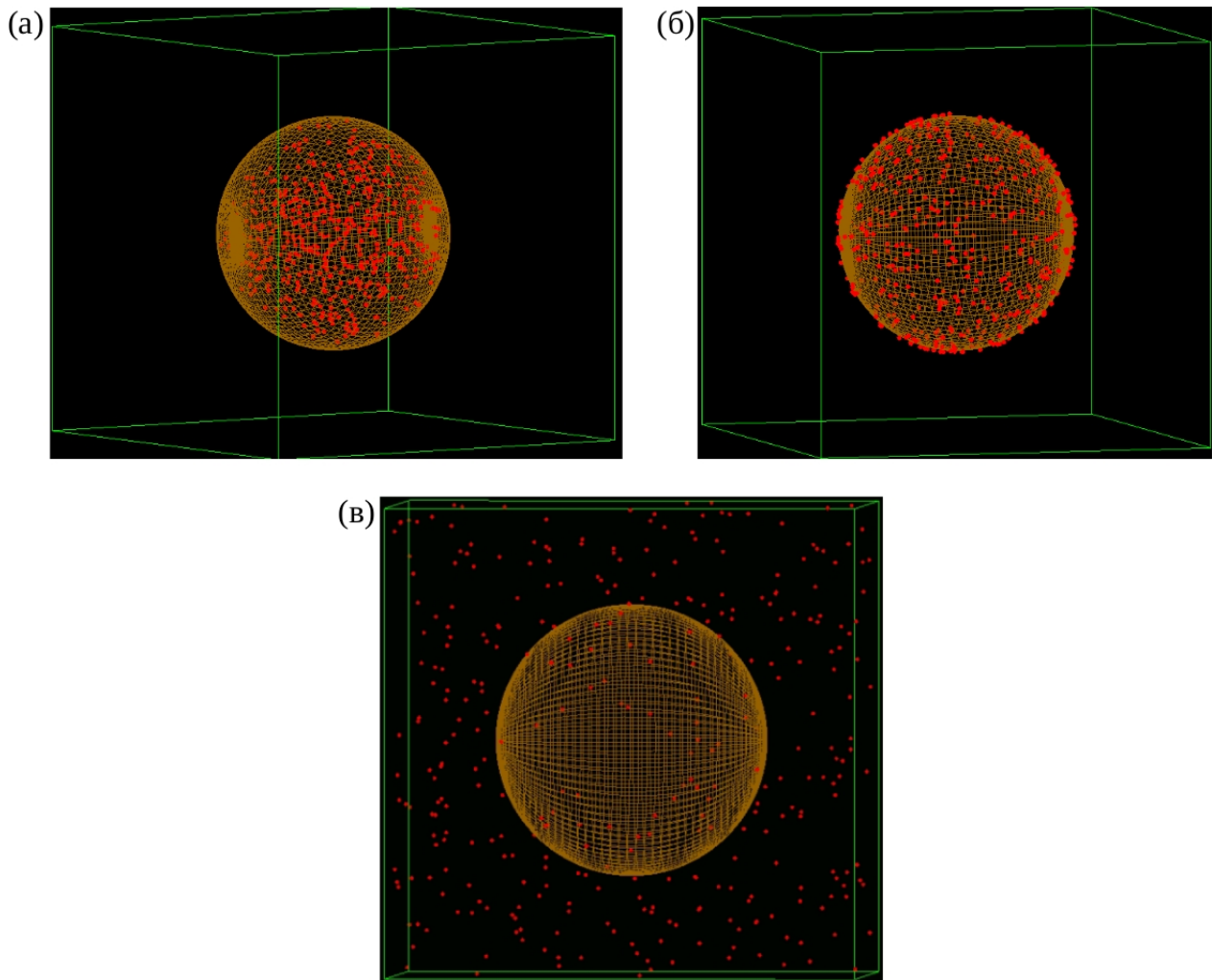
Различите локализације АuНЧ на нивоу једне ћелије су упоређене према енергијама депонованим у наночестицама и у ћелијском једру (тј. у сфери у центру коцке). Једро је изабрано као циљан подрегион на основу опште прихваћене претпоставке да је једро, као централни регулатор ћелијског метаболизма и ћелијског циклуса, део ћелије најосетљивији на јонизујуће зрачење [297, 298].

Златне наносфере су локализоване у репрезентативној запремини на пет различитих начина:

- само унутар централне сфере (тј. унутар једра, слика 29(а)),



- на спољашњој површини сфере (тј. причвршћене за мембрану једра, слика 29(б)),
- свуда унутар коцке осим у сфери (тј. око једра, слика 29(в)),
- на унутрашњој површини коцке (тј. причвршћене за ћелијску мембрану),
- свуда унутар коцке, укључујући и сферу (случај када нема унутарћелијске локализације).



**Слика 29.** Илустрација три (од пет разматраних) унутарћелијских локализација наночестица: (а) унутар централне сфере, (б) на спољашњој површини сфере и (в) око сфере. Два преостала случаја (са наночестицама причвршћеним за унутрашњу површину коцке и без локализације) нису били погодни за јасан графички приказ.

Пречник наносфера је у различитим симулационим циклусима имао једну од три вредности  $d = 10 \text{ nm}$ ,  $50 \text{ nm}$  или  $100 \text{ nm}$ . Ово су три исте вредности које су примењене за пречник наносфере у МК симулацијама које су испитивале утицај облика наночестица (описане у одељку 5.3.1). За различите концентрације и величине АунЧ, њихов број се кретао од 336 до 6 722 145.

У свих пет испитиваних случајева локализације, положаји АuНЧ су узорковани униформно унутар запремине или на површини у зависности од врсте локализације. За узорковање положаја АuНЧ били су потребни ефикасни алгоритми, посебно када је њихов број био велики.

За расподелу наносфера по запремини унутар репрезентативне запремине или унутар њене централне сфере, коцка или сфера је прво вокселизована, односно подељена на идентичне коцкасте елементе. Коришћени су најмањи могући воксели, што је значило да је у скоро свим симулацијама ивица воксела била једнака пречнику наносфере  $d$  или тек толико већа да би се обезбедила једнообразна подела коцке. Само у два случаја који су се показали посебно захтевни у погледу капацитета рачунарске RAM меморије, када су наносфере од 10 nm требало да буду распоређене свуда унутар коцке осим у сфери или свуда унутар коцке, воксел је морао да буде знатно већи од наносфере, па је његова ивица подстављена на 20 nm. Затим је свакој АuНЧ коју је требало позиционирати придружен по један воксел, униформно узоркован из колекције воксела који чине регион локализације. Случајни одабир воксела био је ограничен на регион локализације: централну сферу, део коцке који окружује ову сферу, или целу запремину коцке. Наносфера је на крају позиционирана у центар изабраног воксела.

Исти метод је примењен за узорковање позиција АuНЧ на унутрашњој површини коцке, са том разликом да је само слој поред страница коцке био вокселизован. Број наносфера које је требало униформно распоредити унутар овог слоја никада није био већи од броја воксела, тако да је у свим симулацијама био довољан један слој воксела.

Позиције наносфера локализованих на спољашњој површини централне сфере, одређене су применом алгоритма за регуларно позиционирање (енгл. *regular placement algorithm*) који је описан у [299]. Број могућих позиција за наносфере, тј. еквидистантно распоређених тачака у близини површине сфере довољно удаљених да не може доћи до преклапања АuНЧ, одређен је величином наносфере. Координате могућих положаја обезбедио је поменути алгоритам, међу којим су, потом, униформним узорковањем изабране позиције наносфера. У случајевима када би број АuНЧ био већи од броја могућих позиција на површини централне сфере, на свим позицијама би биле постављене наносфере, а изнад првог би био формиран још један слој са могућим положајима за позиционирање преосталих АuНЧ. У зависности од укупног броја АuНЧ које је требало распоредити, сферно закривљени слојеви са могућим позицијама су наслагани један на други док све АuНЧ нису позициониране. На овај начин, сви осим највишег слоја били су потпуно испуњени, а у горњем слоју су АuНЧ биле равномерно распоређене.

Паралелни моноенергетски фотонски сноп падао је управно на једну страницу коцке (репрезентативне запремине). Попречни пресек снопа био је квадрат, једнак страници коцке.

Извршавање МК симулација довело је до процене вредности депонованих енергија у наночестицама  $E_{np}$ , једру  $E_{nucleus}$  (тј. централној сфери) и екстрануклеарном делу ћелије  $E_{cyto}$  (тј. цитоплазми изван централне сфере). Фракције депоноване енергије у једру  $\delta_{nucleus}^i$  и наночестицама  $\delta_{np}^i$  су потом одређена помоћу

израза:

$$\delta_{nucleus}^i = \frac{E_{nucleus}^i}{E_{np}^i + E_{nucleus}^i + E_{cyto}^i} \quad (5.3.7)$$

$$\delta_{np}^i = \frac{E_{np}^i}{E_{np}^i + E_{nucleus}^i + E_{cyto}^i} \quad (5.3.8)$$

где горњи индекс  $i$  означава једну од пет разматраних локализација наночестица. Различите локализације наночестица су међусобно упоређене у односу на ове две фракције.

### 5.3.3 Општи параметри симулације

Енергија фотона у изотропном фотонском пољу у симулацијама у којима је испитиван утицај облика наночестица, као и у паралелном фотонском снопу у симулацијама у којима је испитиван утицај локализације наночестица, кретала се у опсегу од 20 keV до 4 MeV. У различитим симулацијама за енергију примарних фотона, била би изабрана једна вредност из овог опсега: 20 keV, 30 keV, 50 keV, 80 keV, 81 keV, 150 keV, 500 keV или 4 MeV.

За сваку комбинацију истраживаних параметара (који се односе на различите енергије примењених фотона и различите облике, локализације и величине наночестица) разматране су три различите концентрације AuНЧ:  $k = 1, 7$  или  $20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ . Како је то раније објашњено, у симулацијама које испитују облик наночестица, промена концентрације наночестица је захтевала да се у складу са њом промени величина репрезентативне запремине (као што се види из једначине 5.3.1), пошто је унутар ове запремине садржана само један AuНЧ. У симулацијама које испитују локализацију наночестица, с друге стране, величина репрезентативне запремине је била увек иста, па је промена концентрације наночестица утицала на број AuНЧ које је требало позиционирати унутар ње.

Број историја изабран је независно за сваку симулацију, тако да се обезбеди да је релативна несигурност депоноване енергије израчунате у симулацијама мања од 1%. Ово је постигнуто у 97% симулација. У преосталим случајевима (17 од 576 симулација), несигурност се кретала између 1,3% и 2,5%, премашујући 2% само за најмање наночестице и концентрацију од  $1 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$  изложене фотонима од 150 keV (укупно 3 случаја који се сусрећу у симулацијама које испитују утицај облика наночестица). Према реченом, број историја се кретао у опсегу од  $10^7$  до  $1,4 \cdot 10^{11}$  у зависности од случаја.

## 5.4 Резултати и дискусија

Претходна истраживања о фотонској радиотерапији послешеној златним наночестицама показала су да се апсорбована доза у ткиву смањује са повећањем величине наночестица, уколико концентрација наночестица и упадни снап фотона остану непромењени. Смањење је узроковано апсорпцијом секундарног зрачења у наночестицама у којим је оно креирано, ефектом који се назива самоапсорпција. Повећање концентрације наночестица у ткиву, с друге стране, повећава

дозу депоновану у њему, уколико се остали параметри одржавају константним [23, 27, 32, 177]. Међутим, ово повећање је ограничено другим ефектом апсорпције (у претходној глави назван прелет), када секундарно зрачење које емитује наночестица може бити апсорбовано од стране суседних наночестица – феномен који постаје све израженији како концентрација наночестица расте. Трећи начин којим се енергија зрачења може изгубити у наночестицама назива се прилив и односи се на секундарно зрачење које потиче у ткиву, али се апсорбује у наночестицама.

У наставку су приказани и анализирани резултати симулација и прорачуна описани у поглављу 5.3, одвојено за ефекте примећене са различито обликованим и различито локализованим наночестицама.

### 5.4.1 Утицај облика наночестица

Геометријска својства златних наночестица за три испитивана облика и три различите величине су сумирана у табели 5. Поред димензија наведених у одељку 5.3.1, у овој табели су приказане још две карактеристике AuНЧ: однос запремине и површине ( $V/S$ ) и средња праволинијска путања електрона. Друга величина је средње растојање од положаја унутар наночестице на ком је креиран електрон посредством упадног фотона до тачке у којој би тај електрон напустио наночестицу уколико би се кретао дуж праве линије. Таква путања би била могућа једино у случају да електрон током кретања унутар наночестице нити једном не ступи у интеракцију са околним атомима. Међутим, за велику већину разматраних енергија електрона у симулацијама средња дужина слободног пута у злату за нееластичне интеракције била је истог реда величине као и димензије наночестица или мања [249, 300, 301]. Према томе, средња праволинијска путања може послужити само као апроксимација првог реда средње дужине пута коју електрони у просеку прелете пре него што напусте наночестицу. Ипак, ова величина представља корисно средство за тумачење резултата добијених симулацијама о подели депоноване енергије зрачења између наночестица и околине. То је потпуно геометријско својство специфично обликоване наночестице, које нуди једноставан увид у могућност електрона да из наночестице изнесу већу средњу енергију. Средња праволинијска путања је израчуната за све испитиване облике и величине AuНЧ у засебним МК симулацијама, узорковањем изотропних праваца из тачака које су саме узорковане униформно унутар наночестице.

Графици на слици 30 показују како релативна искористива фракција депоноване енергије у односу на сферне AuНЧ ( $\Delta^i$ ,  $i = rod, plate$ ) зависи од енергије фотонског снопа. Вредности  $\Delta^i$  су израчунате помоћу једначине (5.3.6), на основу излазних података симулације уметнутих у једначину (5.3.5). Графици 30.(а),(б),(в) одговарају концентрацијама наночестица од 1, 7 и 20 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O), респективно.

Зависност  $\Delta^i$  од енергије фотонског снопа поново је приказана на слици 31, али тако да свака подфигура одговара различитој величини AuНЧ, дефинисаној пречником наносфере:  $d = 10$  nm, 50 nm и 100 nm за графике 31.(а),(б),(в), респективно.

**Табела 5.** Особине златних наночестица које се користе у симулацијама за испитивање утицаја облика наночестица.

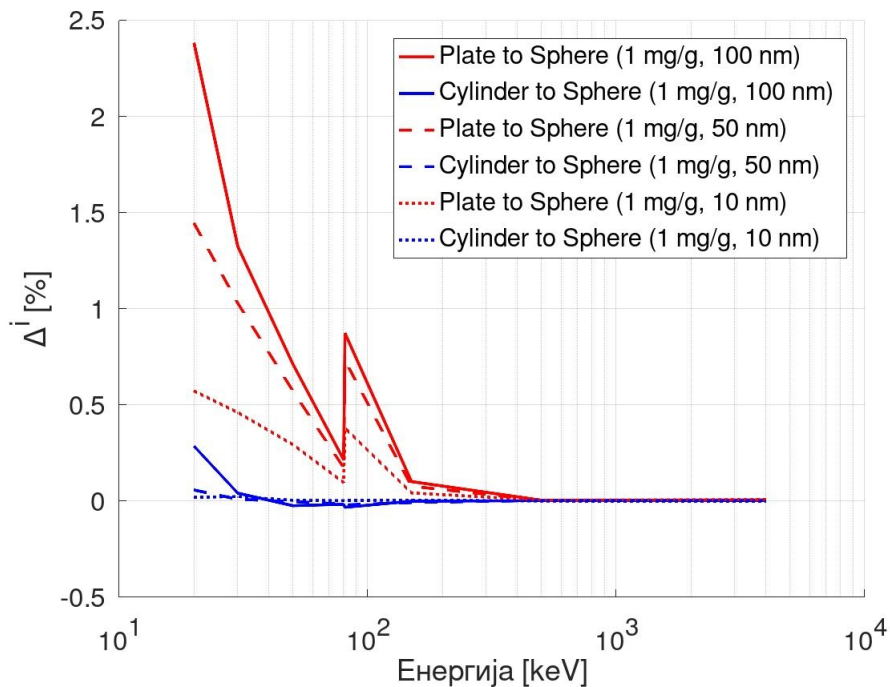
Облик AuНЧ	Димензије [nm]	Запремина [nm <sup>3</sup> ]	V/S [nm]	Средња праволинијска путања [nm]
сфера	$d : 10,00$	523,6	1,667	3,749
штап	$D, H : 5,109, 25,54$		1,161	2,952
плоча	$a, b, c : 0,3741, 37,41, 37,41$		0,1834	0,9355
сфера	$d : 50,00$	65450	8,333	18,75
штап	$D, H : 25,54, 127,7$		5,805	14,76
плоча	$a, b, c : 1,871, 187,1, 187,1$		0,9170	4,678
сфера	$d : 100,00$	523600	16,67	37,49
штап	$D, H : 51,09, 255,4$		11,61	29,52
плоча	$a, b, c : 3,741, 374,1, 374,1$		1,834	9,355

Резултати представљени на овим сликама показују да постоји осетан утицај облика наночестица на искористиву фракцију депоноване енергије зрачења, што се може приписати геометријским својствима. Наиме, средња дужина пута коју мора да пређе секундарни електрон да би напустио наночестицу разликује се за различите облике наночестица, као што табела 5 указује: највећа је за наносферу и најмања је за наноплочу. Број интеракција електрона са атомима злата расте са дужином његове путање у наночестици, што последично доводи до пораста самоапсорпције унутар ње. Ово наговештава да је у случају сферних наночестица самоапсорпција интензивнија него за друга два истраживана облика. У сагласности са овим, слике 30 и 31 показују да је искористива фракција депоноване енергије највећа за наноплочу и најмања за наносферу. То значи да је од три испитивана облика наночестица, са дозиметријског становишта, плоча најповољнији облик, док је сфера најнеповољнији.

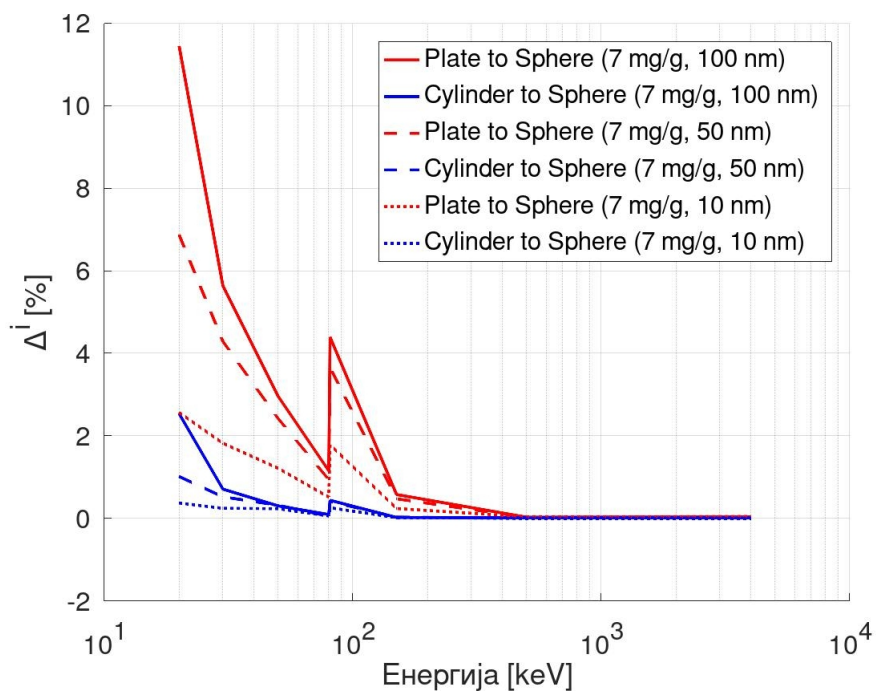
Слика 30 показује да и за наноплочу и за наносштапове  $\Delta^i$  расте са порастом величине AuНЧ. Штавише, показано је да се разлика између  $\Delta^{plate}$  и  $\Delta^{rod}$  повећава са повећањем величине AuНЧ. Дакле, утицај облика наночестица на искористиву фракцију депоноване енергије, а самим тим и на апсорбовану дозу коју ткиво прима, постаје све израженији са повећањем величине наночестица. Исти тренд је примећен и у односу на повећање концентрације наночестица за сва три испитивана облика AuНЧ (слика 31).

Графици на сликама 30 и 31 такође показују да је утицај облика наночестица на искористиву фракцију депоноване енергије различит за различите услове озрачивања. При нижим енергијама фотонског снопа, правилним избором облика наночестица могуће је значајно повећати искористиву фракцију депоноване енергије, док при вишим енергијама овај утицај постаје занемарљив. Најистакнутији пример је примећен при енергији фотона од 20 keV за AuНЧ највеће величине и највеће концентрације. Искористива фракција депоноване енергије у овом случају је за 19% већа за наноплочу него за наносферу. Опште запажање је да  $\Delta^i$  опада са порастом енергије фотонског снопа, осим на  $K$  љусци злата (на 80,7 keV).

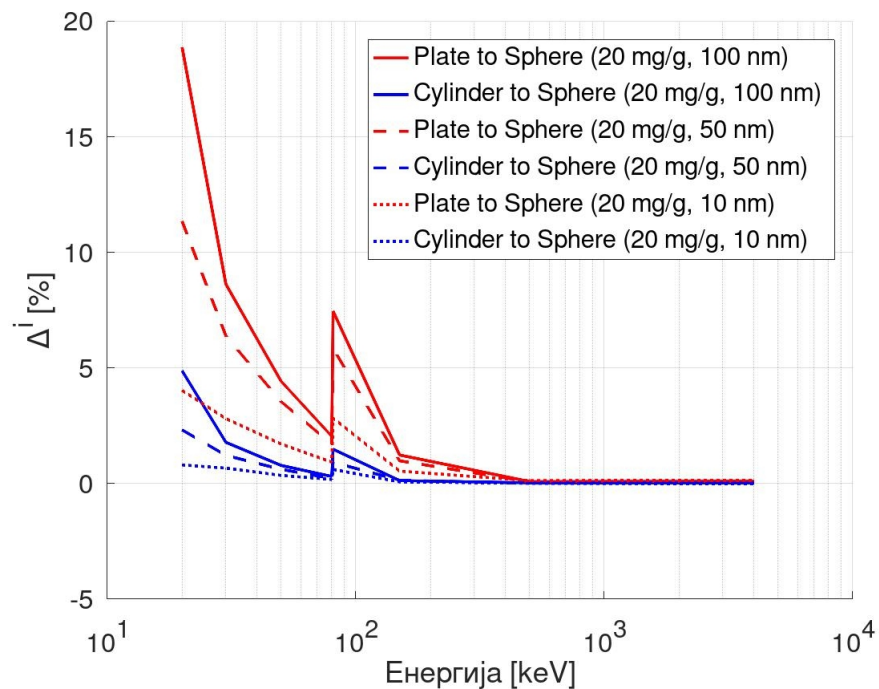
(а)  $k = 1$  (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O)



(б)  $k = 7$  (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O)

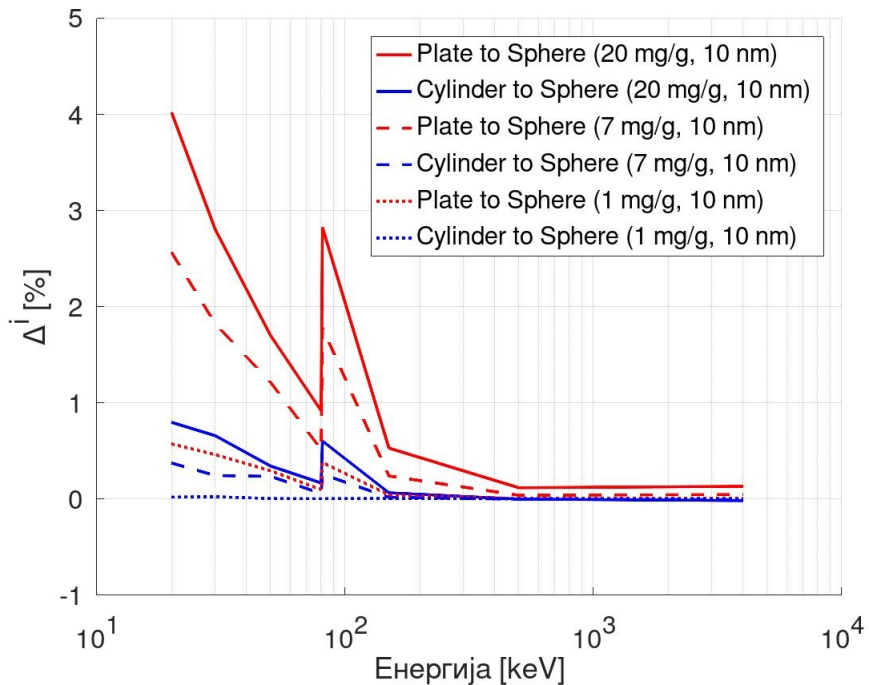


(в)  $k = 20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$

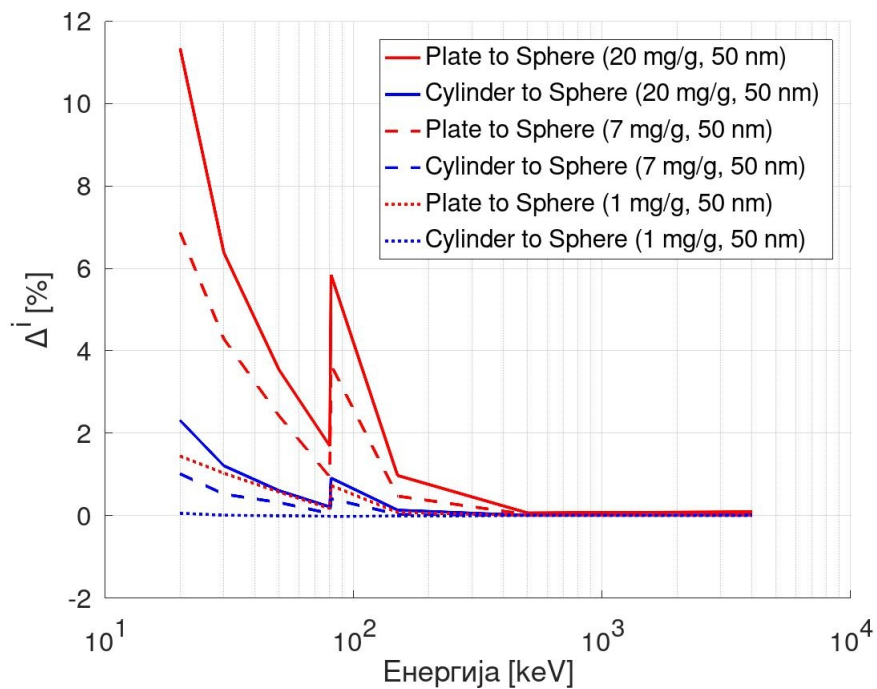


**Слика 30.** Утицај облика АунЧ. На графицима је приказана релативна искористива фракција депоноване енергије у односу на сферне АунЧ  $\Delta^i$  ( $i = rod, plate$ ) у зависности од енергије фотонског снопа за три концентрације наночестица: (а)  $1 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ , (б)  $7 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$  и (в)  $20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ . Без обзира на њихову концентрацију, црвена боја означава златне наноплоче, а плава златне наноштапове, док различите линије исте боје (пуна, испрекидана и тачкаста) означавају три различите величине наночестица (које одговарају пречницима златних наносфера од 100 nm, 50 nm и 10 nm, респективно).

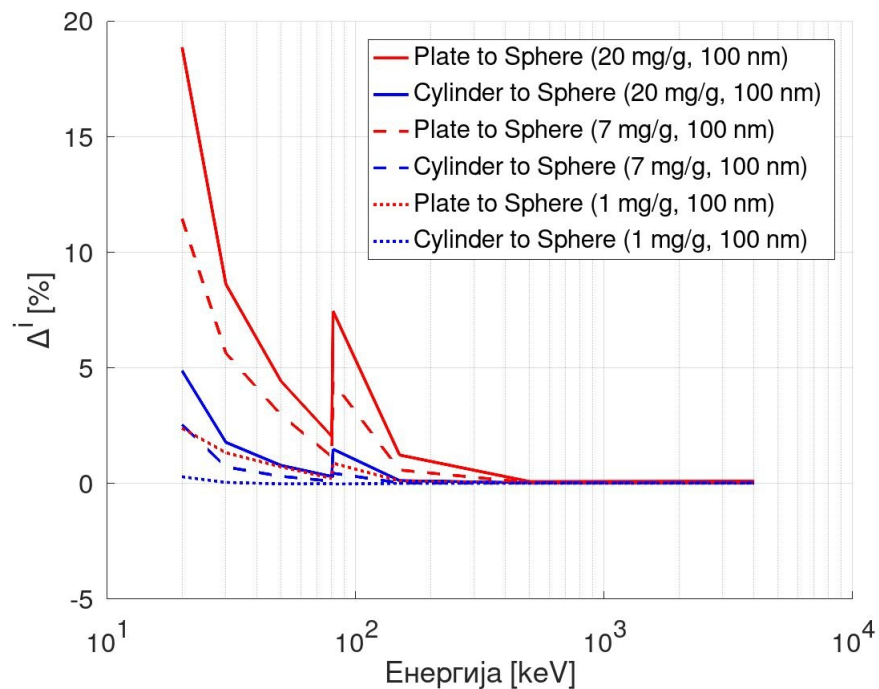
(а)  $d = 10$  nm



(б)  $d = 50$  nm





(в)  $d = 100$  nm

**Слика 31.** Утицај облика АунЧ. На графицима је приказана релативна искористива фракција депоноване енергије у односу на сферне АунЧ  $\Delta^i$  ( $i = rod, plate$ ) у зависности од енергије фотонског снопа за три пречника наносфера: (а) 10 nm, (б) 50 nm и (в) 100 nm. Без обзира на величину наночестица, црвена боја означава златне наноплоче, а плава златне наноштапове, док различите линије исте боје (пуна, испрекидана и тачкаста) означавају три концентрације наночестица (20 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O), 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O) и 1 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O), респективно).

Запажање да је утицај облика наночестица на енергију коју зрачења испоручује ткиву занемарљив при високим енергијама фотонског снопа је драгоцен резултат сам по себи, пошто рачунарско време потребно за симулацију при енергији фотона изнад 100 keV може да буде до два реда величине дуже него при нижим енергијама. Имајући ово у виду, будућа истраживања о утицају облика наночестица са становишта предате енергије ткиву, могу да се ограниче само на фотонске снопове ниских енергија ( $< 100$  keV), које су мање захтевне за рачунарске ресурсе.

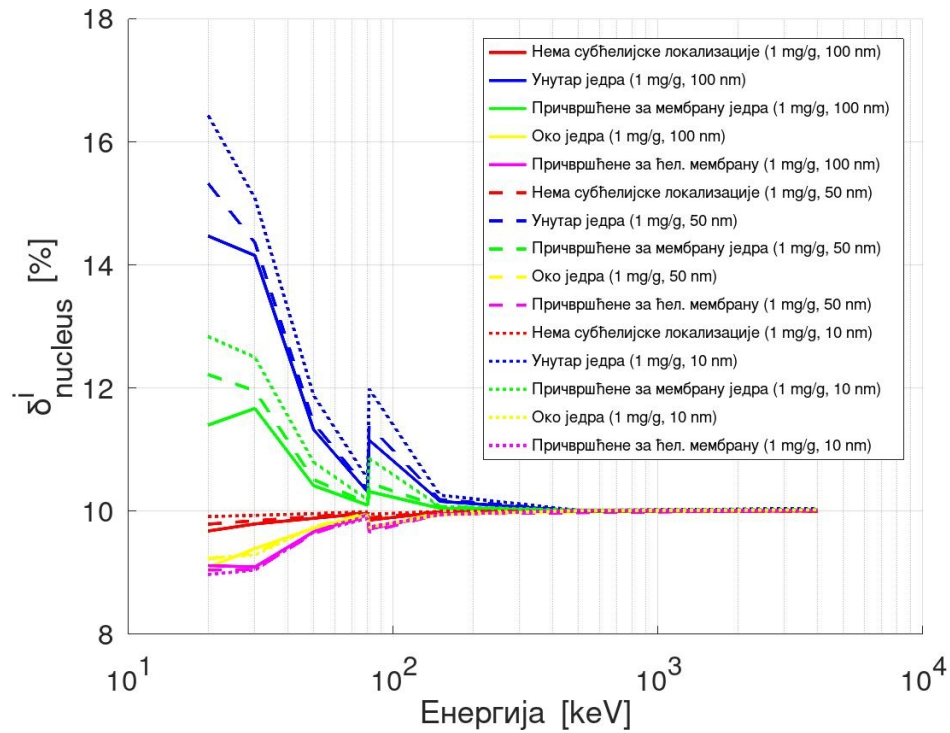
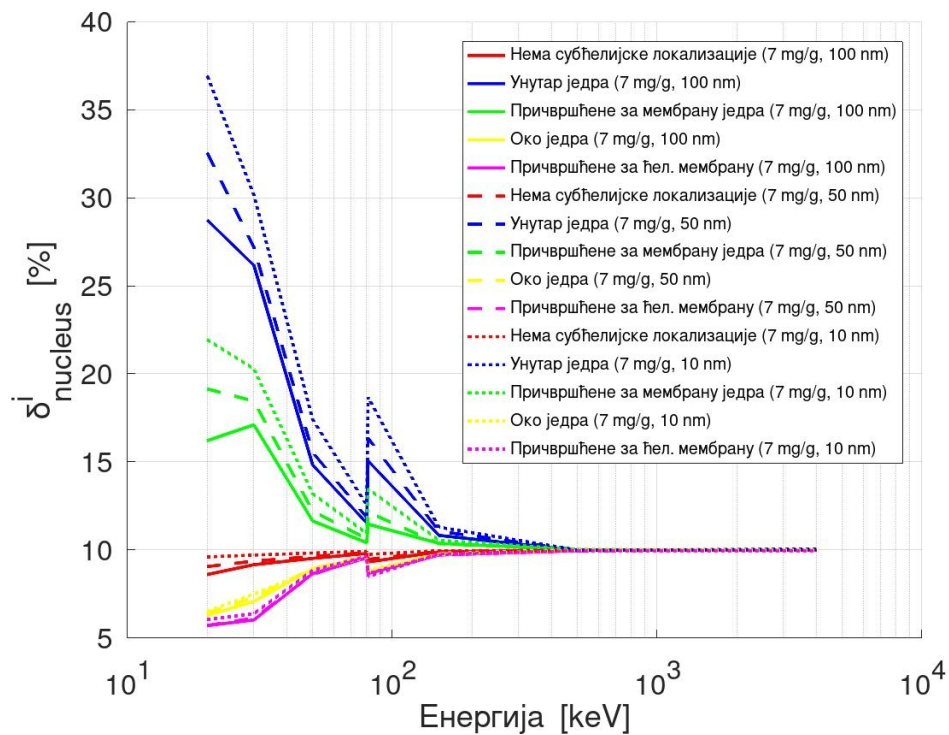
### 5.4.2 Утицај локализације наночестица

Фракција депоноване енергије у једру  $\delta_{nucleus}^i$  одређена је за свих пет истраживаних унутарћелијских локализација сферних АунЧ, уврштавањем излазних података симулације у једначину (5.3.7). Резултати су представљени графички на сликама 32 и 33. На слици 32, свака подфигура одговара различитој концентрацији наночестица (наиме, (а), (б) и (в) одговарају концентрацијама наночестица од 1, 7 и 20 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O), респективно). Исти резултати су представљени на слици 33, али тако да свака подфигура одговара различитој величини наночестица (подфигуре (а), (б) и (в) које одговарају наночестицама пречника 10 nm, 50 nm и 100 nm, респективно).

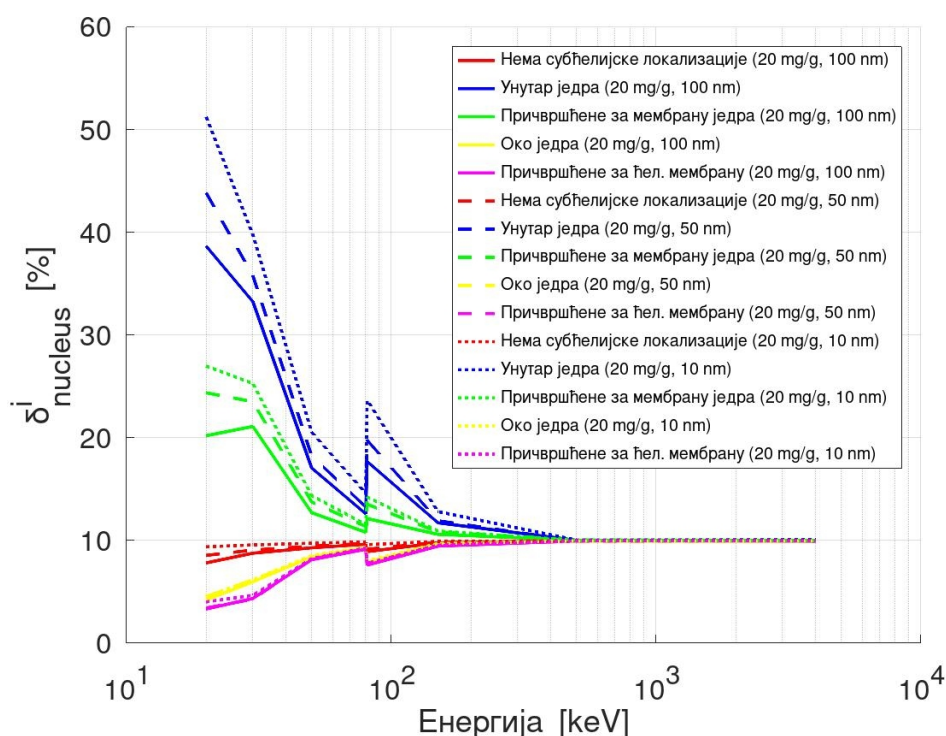
Ови резултати показују да избор унутарћелијске локализације наночестица може да има значајан утицај на енергију која ће да буде депонована унутар једра током радиотерапијског третмана. Као што се и очекивало,  $\delta_{nucleus}^i$  се смањује како се повећава удаљеност АунЧ од једра. Највећи део енергије коју зрачење пренесе ћелији и наночестицама депонује се у једру када су АунЧ локализоване у самом једру, а затим када су АунЧ причвршћене за једрову мембрану. Ова два случаја су названа „блиске” локализације. Прати их случај када не постоји унутарћелијска локализација. Две тзв. „удаљене” локализације долазе последње према вредности  $\delta_{nucleus}^i$ : следи случај када су АунЧ распоређене око једра и на крају случај када су АунЧ причвршћене за ћелијску мембрану. У поређењу са случајем без унутарћелијске локализације, енергија која се испоручује једру може да буде и до неколико пута већа за „блиске” локализације (до 5,475 пута) или до 2,345 пута мања за „удаљене” локализације. За две екстремне локализације (АунЧ локализоване унутар једра и причвршћене за ћелијску мембрану) вредности  $\delta_{nucleus}^i$  могу да се разликују до 12,84 пута.

Утицај унутарћелијске локализације АунЧ на енергију зрачења испоручену једру је различит за фотоне ниских и виших енергија, као што се може видети на сликама 32 и 33. У нискоенергетском региону утицај локализације је веома изражен. Међутим, овај утицај се генерално смањује са повећањем енергије фотонског снопа, постајући безначајан при енергијама изнад 150 keV. У наставку је приказана дискусија о понашању  $\delta_{nucleus}^i$  за испитиване локализације наночестица у нискоенергетском региону.

Уочени су супротни трендови у зависности  $\delta_{nucleus}^i$  од енергије фотонског снопа за „блиске” и „удаљене” локализације. За „блиске” локализације,  $\delta_{nucleus}^i$  снажно зависи од енергије упадног снопа и смањује се како се енергија фотонског снопа повећава. С друге стране, за „удаљене” локализације  $\delta_{nucleus}^i$  не показује тако јаку

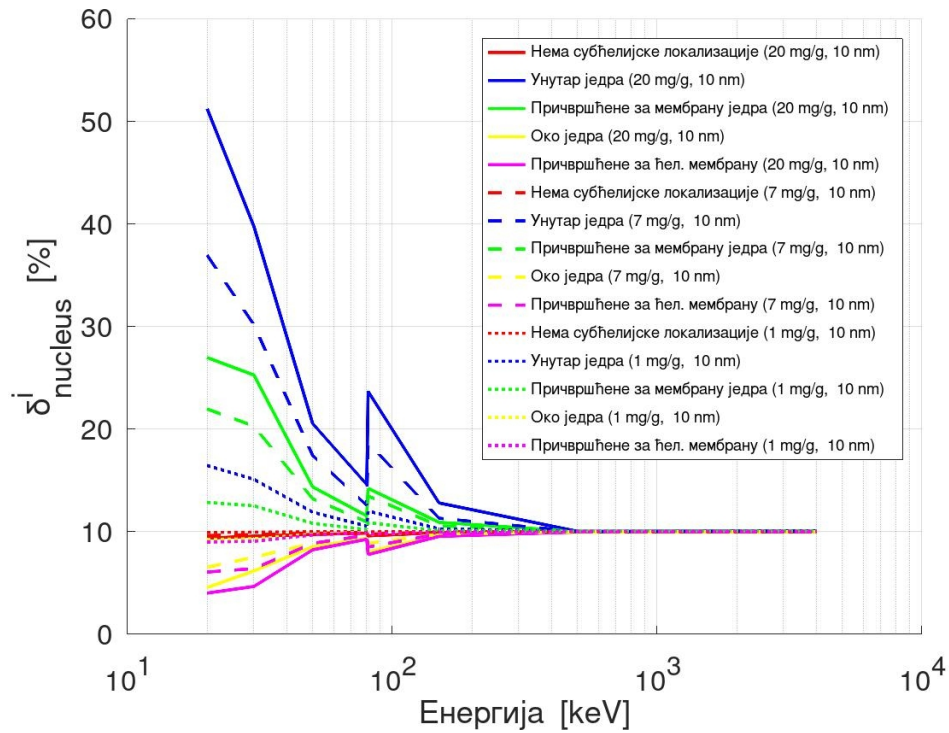
(a)  $k = 1 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ (б)  $k = 7 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ 

(в)  $k = 20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$

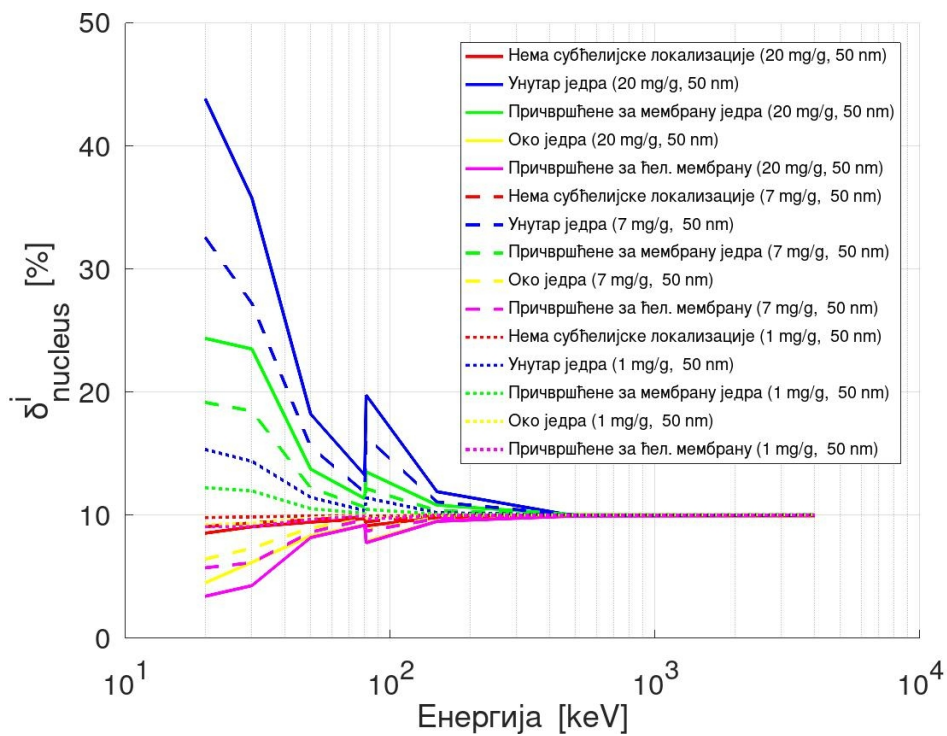


**Слика 32.** Утицај унутарћелијске локализације сферних АuНЧ. На графицима је приказана фракција депоноване енергије у једру  $\delta_{nucleus}^i$  у зависности од енергије фотонског снопа за три концентрације наночестица: (а)  $1 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ , (б)  $7 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$  и (в)  $20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ . При свакој концентрацији, графици различитих боја односе се на пет различитих локализација наночестица, док се различите линије исте боје (пуна, испрекидана и тачкаста) односе на три пречника наночестица (100 nm, 50 nm и 10 nm, респективно).

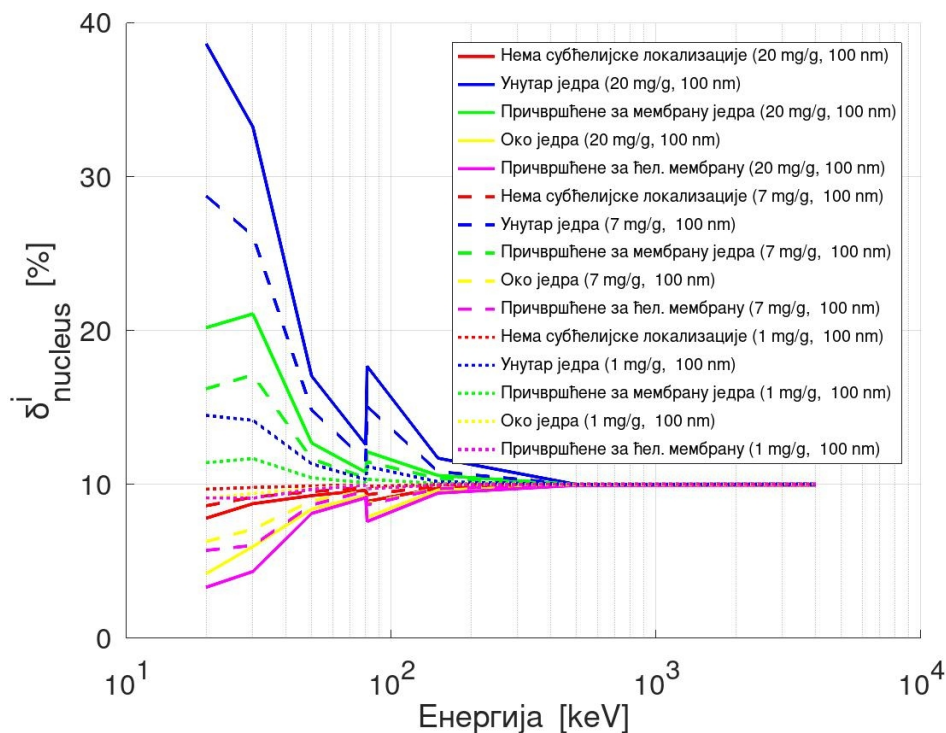
(a)  $d = 10 \text{ nm}$



(б)  $d = 50 \text{ nm}$



(в)  $d = 100 \text{ nm}$



**Слика 33.** Утицај унутарћелијске локализације сферних AuНЧ. На графицима је приказана фракција депоноване енергије у једру  $\delta_{nucleus}^i$  у зависности од енергије фотонског снопа за три пречника наночестица: (а) 10 nm, (б) 50 nm и (в) 100 nm. За сваку величину наночестица, графици различитих боја односе се на пет различитих локализација наночестица, док се различите линије исте боје (пуна, испрекидана и тачкаста) односе на три концентрације наночестица (20 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O), 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O) и 1 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O), респективно).

зависност од енергије упадног снопа и повећава се са порастом његове енергије. Ови супротни трендови могу се објаснити понашањем секундарних електрона произведених у интеракцијама фотона са АУНЧ. За „блиске” локализације, вероватније је да ће секундарни електрони веће енергије однети велики део своје енергије из једра у цитоплазму. Насупрот томе, за „удаљене” локализације, пораст енергије секундарних електрона повећава вероватноћу да стигну до једра и тамо предају део своје енергије. У случају када не постоји унутарћелијска локализација,  $\delta_{nucleus}^i$  готово да не зависи од енергије упадног снопа у читавом истраживаном енергетском опсегу.

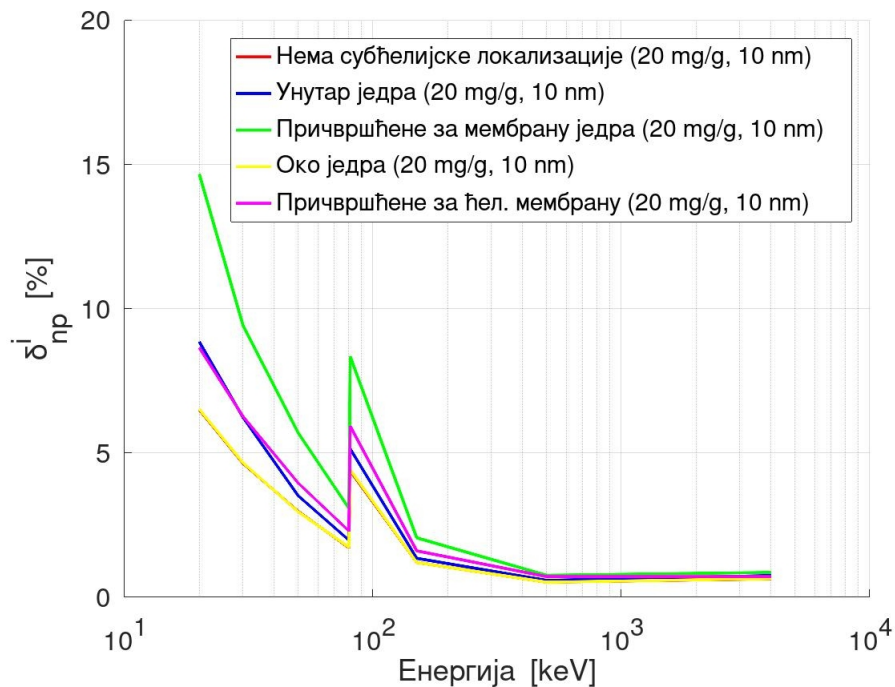
Уочени трендови смањења/пораства фракције депоноване енергије у једру имају дисконтинуитет на енергији  $K$  љуске злата, односно на 80,7 keV. Интензитет овог дисконтинуитета зависи од испитиваних параметара. Најистакнутији је за локализацију АУНЧ унутар једра, најмањег пречника и највише концентрације. Смер дисконтинуитета на  $K$  љусци се разликује за „блиске” и „удаљене” локализације наночестица, при чему  $\delta_{nucleus}^i$  доживљава скок навише на овој енергији за „блиске” и скок наниже за „удаљене” локализације. Разматрање понашања секундарних електрона поново објашњава ову разлику. При енергији фотона непосредно изнад  $K$  љуске, нагли пораст вероватноће за фотоелектричну апсорпцију доводи до повећане производње секундарних електрона са енергијом која је једнака малој разлици између енергије апсорбованог фотона и енергије везивања  $K$  љуске злата. Такви нискоенергетски фотоелектрони, који затим успевају да напусте АУНЧ, имају кратке домете и заустављају се у близини наночестица из којих потичу. Дакле, већи део своје енергије ови фотоелектрони предају једру када су наночестице локализоване унутар једра или у његовој близини и мањи део када су наночестице удаљеније од једра. Због тога се може очекивати пораст  $\delta_{nucleus}^i$  на енергији 80,7 keV за „блиске” и пад за „удаљене” локализације. Са даљим повећањем енергије фотона, домети фотоелектрона емитованих са  $K$  љуске се такође повећавају, па све већи део своје енергије односе даље од АУНЧ, што доводи до тога да  $\delta_{nucleus}^i$  прати исти тренд као за фотоне енергија мањих од 80,7 keV.

Графици приказани на слици 33 показују да за „блиске” локализације и испитиване концентрације,  $\delta_{nucleus}^i$  расте са концентрацијом наночестица, док је за „удаљене” локализације поново приметно супротно понашање. Дакле, значај локализације наночестица се повећава са порастом њихове концентрације.

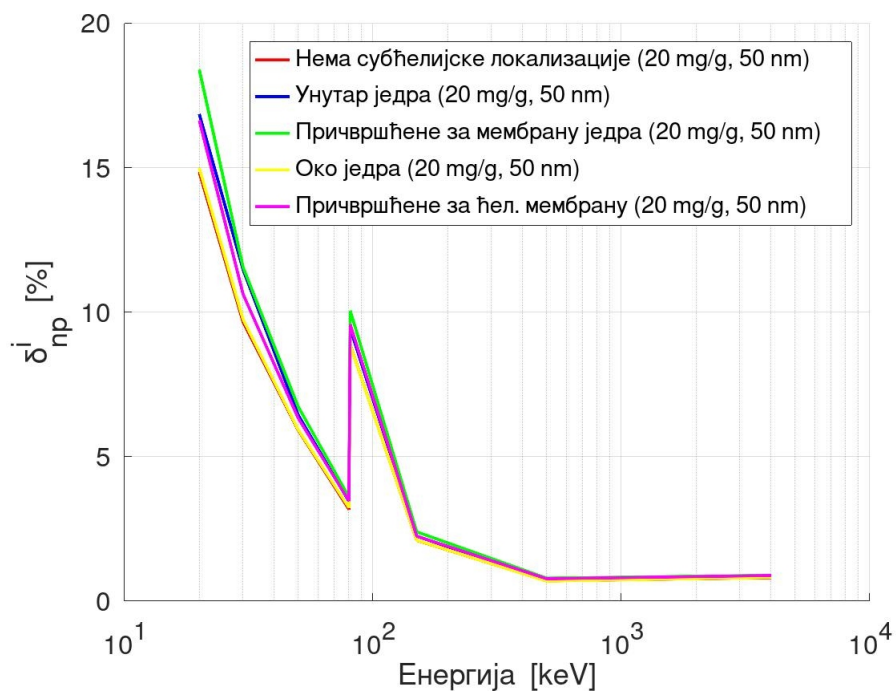
За АУНЧ пречника 100 nm које су причвршћене за једрову мембрану (пуне зелене криве на слици 32 и све три зелене криве на слици 33.(в)), при ниским енергијама упадних фотона, примећено је благо одступање од општег тренда пада вредности  $\delta_{nucleus}^i$  са енергијом. Раст  $\delta_{nucleus}^i$  како се енергија фотона повећава са 20 keV на 30 keV, у овом случају, последица је домета секундарних електрона који постаје довољно велик да електрон побегне из АУНЧ у којој је настао и стигне до једра ком предаје остатак своје енергије. Такав раст није примећен на графицима зависности  $\delta_{nucleus}^i$  за мање наночестице зато што би се десио на још нижим енергијама, које нису испитане.

Величина наночестица утиче на  $\delta_{nucleus}^i$  због веће самоапсорпције у већим наночестицама. Овај процес смањује количину енергије која се депонује у једру и цитоплазми. Вредност  $\delta_{nucleus}^i$  се због тога смањује са порастом величине

(а)  $k = 20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ ,  $d = 10 \text{ nm}$

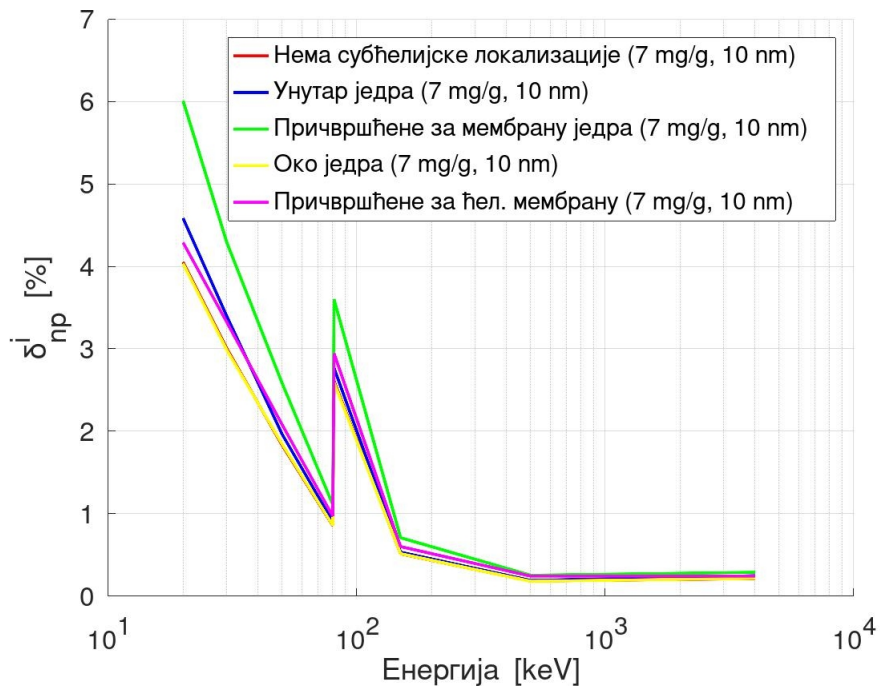


(б)  $k = 20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ ,  $d = 50 \text{ nm}$





(в)  $k = 7 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ ,  $d = 10 \text{ nm}$



**Слика 34.** Утицај унутарћелијске локализације сферних АунЧ. На графицима је приказана фракција депоноване енергије у наночестицама  $\delta_{np}^i$  у зависности од енергије фотонског снопа за три различите комбинације вредности концентрације и пречника наночестица: (а)  $20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$  и  $10 \text{ nm}$ , (б)  $20 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$  и  $50 \text{ nm}$  и (в)  $7 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$  и  $10 \text{ nm}$ . Графици различитих боја односе се на пет различитих локализација наночестица.

АунЧ, при чему интензитет овог пада зависи од њихове удаљености од једра (видети слику 32). Наиме, за „блиске” локализације повећање величине наночестица може да узрокује пад вредности  $\delta_{nucleus}^i$  до 25,14%, док за преостале три локализације овај пад није значајан. Може се закључити да корист од циљаног позиционирања АунЧ близу једра опада како се њихова величина повећава.

Поред  $\delta_{nucleus}^i$ , истражена је и фракција депоноване енергије у наночестицама  $\delta_{np}^i$ . Вредности  $\delta_{np}^i$  су израчунате за свих пет истраживаних унутарћелијских локализација сферних АунЧ, уврштавањем излазних података симулације у једначину (5.3.8). Утицај локализације на  $\delta_{np}^i$  уочен је само у неколико ситуација, које су приказане на слици 34.

За одређене локализације АунЧ, ефекат прелета може да смањи количину енергије коју зрачење предаје циљаној запремини. Треба напоменути да иако је макроскопска концентрација наночестица у ткиву иста за све испитиване локализације, микроскопска концентрација на ћелијском нивоу је различита. На пример, локална концентрација наночестица које су распоређене у танком слоју уз једрову мембрану објективно је већа од локалне концентрације наночестица распоређених у самом једру или унутар читаве ћелије. Према томе, у случају када су АунЧ причвршћене за једрову мембрану, наночестице су најближе једна другој, што узрокује максималну апсорпцију прелетелих секундарних електрона емитованих из суседних АунЧ. Самоапсорпција је доминантна за наночестице великог пречника. Међутим, за мале наночестице уведене унутар ћелије у високим концентрацијама, утицај прелета електрона на  $\delta_{np}^i$  постаје значајан. То се може јасно видети на слици 34, на којој је приказано неколико најистакнутијих случајева када су примењене високе концентрације малих АунЧ.

У овој студији истражено је пет различитих локализација наночестица, укључујући две екстремне: када су АунЧ распоређене унутар самог ћелијског једра, што је циљана запремина, и непосредно уз ћелијску мембрану, што је најудаљенији појас од циљане запремине. У нискоенергетском региону,  $\delta_{nucleus}^i$  се може разликовати до једног реда величине међу примењеним локализацијама наночестица. С друге стране, у високоенергетском региону  $\delta_{nucleus}^i$  је независна од локализације наночестица и енергије упадног фотонског снопа, што открива да за високе енергије фотонског снопа избор локализације наночестица није од значаја. Ова запажања сугеришу да би, за извесне услове озрачивања, пажљиво пројектована и усмерена локализација наночестица могла у великој мери да побољша ефективност депоноване енергије зрачења. Имајући у виду ове чињенице, будуће дозиметријске студије које ће истраживати реалистичније моделе ћелија треба да буду фокусиране на енергије фотонског снопа испод 150 keV.

## 5.5 Закључак

Ово истраживање је испитивало утицај облика и локализације златних наночестица на расподелу депоноване енергије зрачења у ткиву са уведеним АунЧ. Такође, у оквиру МК симулација испитиван је утицај енергије упадног фотонског снопа, величине и концентрације наночестица. Транспорт зрачења је симулиран

употребом МК софтверског алата *GEANT4*, са оптимално прилагођеним параметрима физичког модела.

Разматрана су три облика АУНЧ (наносфере, наноштапови и квадратне нано-плоче), за које је претпостављена униформна расподела како у погледу положаја тако и у погледу оријентације. Поводом утицаја облика наночестица, из резултата МК симулације закључено је следеће:

- Облици са већом средњом праволинијском путањом (и већим односом запремине и површине  $V/S$ ) доводе до тога да се мања енергија зрачења преда околној материји (води или ткиву), при свим енергијама упадног фотонског снопа и свим величинама и концентрацијама АУНЧ. Од три испитивана облика, нано-плоче би биле најбољи избор у погледу ове потенцијално корисне депоноване енергије, док би наносфере биле најмање делотворне.
- Утицај облика наночестица се мења са променом енергије упадног фотонског снопа. Најизраженији је при ниским енергијама (са искористивом фракцијом депоноване енергије која се разликује до 19% за три испитивана облика), опада како енергија фотонског снопа расте и изостаје на вишим енергијама.
- Како концентрација АУНЧ расте, значај избора њиховог облика постаје све већи у погледу дела енергије депоноване у циљаној запремини.
- Што су АУНЧ веће, већа је разлика између искористивих фракција депоноване енергије међу наночестицама различитих облика.

Разматрано је пет различитих локализација сферних АУНЧ унутар ћелије: унутар једра, причвршћене за једрову мембрану, око једра, причвршћене за ћелијску мембрану и када не постоји специфична локализација (тј. распоређене су равномерно по ћелији, укључујући једро). На ћелијском нивоу, корисна енергија испоручена терапијским фотонским снопом изједначена је са енергијом која се испоручује ћелијском једру и према њој су упоређене различите локализације. На основу резултата симулација дошло се до следећих закључака:

- Као што се и очекивало, највећа количина енергија ће да буде испоручена једру када се АУНЧ уведу унутар самог једра. Резултати за остале четири локализације су показали да се са повећањем растојања наночестица од једра, смањује количина депоноване енергије у једру. Друга најефикаснија локализација АУНЧ је она на мембрани једра, праћена случајем када нема унутарћелијске локализације, затим са АУНЧ распоређеним око једра и на крају са наночестицама везаним за ћелијску мембрану. Највећа разлика је примећена између АУНЧ распоређених унутар једра и оних везаних за ћелијску мембрану, при чему је депонована енергија у једру била до 12,84 пута већа у првом случају.
- Утицај локализације АУНЧ на енергију која се испоручује једру се смањује са повећањем енергије фотонског снопа, постајући готово ирелевантан при енергијама изнад 150 keV. Изузетак од овог тренда је примећен за фотоне од 81 keV, како је енергија  $K$  љуске злата 80,7 keV. За АУНЧ уведене унутар једра или причвршћене за једрову мембрану, фракција депоноване енергије

у једру генерално опада са повећањем енергије фотонског снопа. За AuНЧ распоређене око једра или причвршћене за ћелијску мембрану, зависност од енергије снопа је мање изражена и има супротан тренд, при чему фракција депоноване енергије у једру расте како се енергија фотонског снопа повећава. У случају када нема унутарћелијске локализације, фракција депоноване енергије у једру је скоро независна од енергије упадног снопа у читавом испитиваном енергетском опсегу. За све локализације постоји одступање од описаних трендова на енергији  $K$  љуске злата. Такође, приметно је и благо одступање при енергији фотонског снопа од 30 keV, када су AuНЧ причвршћене за једрову мембрану.

- За AuНЧ локализоване унутар једра или причвршћене на његовој мембрани, део енергије која се испоручи једру опада са повећањем величине наночестица због самоапсорпције енергије зрачења унутар самих AuНЧ. За све друге локализације, величина наночестица има незнатан или нема утицај на фракцију депоноване енергије у једру. Генерално, утицај локализације наночестица на енергију која се испоручи једру се смањује са повећањем величине AuНЧ или није од значаја.
- С друге стране, са порастом концентрације наночестица расте и значај правилног избора њихове локализације. Фракција депоноване енергије у једру расте са концентрацијом наночестица за „блиске” локализације, док се супротно примећује за „удаљене” локализације.
- За локализације са већом густином паковања AuНЧ, више енергије зрачења остаје у самим наночестицама. Апсорпција зрачења унутар наночестица је најизраженија када су оне причвршћене за једрову мембрану, у довољном броју да могу да формирају више слојева непосредно уз једрову мембрану. Губитак депоноване енергије зрачења у наночестицама је најмањи када су распоређене у цитоплазми око једра или када не постоји унутарћелијска локализација. Међутим, ефекат због блиског позиционирања AuНЧ је веома мали у већини испитаних случајева.

С обзиром да је показано да и облик наночестица и њихова унутарћелијска локализација утичу на ефикасност депоновања енергије само при енергијама фотона до  $\sim 100$  keV, будуће студије ове врсте могу се фокусирати само на овај енергетски опсег. Ово би требало да снизи захтеве за рачунарским ресурсима, посебно имајући у виду да је за добијање резултата симулације са прихватљивим нивоом поузданости при већим енергијама фотона потребно много више времена за рачунарску обраду. Таква будућа истраживања могу испитати различите друге облике или локализације наночестица, користећи реалистичније моделе ћелија. Такође, могуће је анализирати и комбиновани ефекат облика и локализације наночестица.

Електронска равнотежа имплементирана у МК симулацијама претпоставља да је репрезентативна запремина са уведеним AuНЧ окружена многим другим идентичним запреминама. Да би претпоставка о електронској равнотежи била тачна, регион који обухвата репрезентативну запремину и који је испуњен другим идентичним запреминама, требао би да буде барем толико велик да ивице региона буду удаљене од репрезентативне запремине барем онолико колико износи

дужина највећег домета секундарних електрона. Осим тога, цео тај регион би требао да буде изложен фотонском снопу истог флуенса, односно да је могуће занемарити утицај слабљења фотонског снопа. Пошто одступање од описаних услова утиче на тачност резултата симулације, студија описана у глави 6 ће се детаљније позабавити овим питањем.

Треба напоменути да је ово истраживање фокусирано на један аспект физичке фазе фотонске радиотерапије, тј. на расподелу депоноване енергије у зависности од облика и локализације наночестица. На исход радиотерапијског третмана, иако у великој мери зависи од образаца депоновања енергије, утичу и подстакнути хемијски и биолошки механизми у живој материји. Већ су начињени напори да се спроведу симулације које обухватају ове касније фазе ћелијског одговора на јонизујуће зрачење [219, 302, 303], међутим тек треба да се спроведу слична истраживања поводом значаја посебно обликованих или локализованих наночестица у фотонској радиотерапији поспешеној МНЧ.

Резултати и закључци истраживања представљеног у овој глави могу да послуже као смернице у процесу пројектовања златних наночестица намењених за употребу у фотонској радиотерапији. Они могу да укажу на кораке који су оправдани и вредни предузимања током пројектовања и модификовања својстава АиНЧ, тј. њиховог облика и њихове специфичности везивања, тако да се фаворизује испорука енергије зрачења радиосензитивним ћелијским компонентама (првенствено једру).



## Глава 6

# Мултивеличинска Монте Карло метода за анализу утицаја металних наночестица

### 6.1 Сажетак

У овом истраживању испитивана је могућност оптимизације Монте Карло симулација транспорта јонизујућег зрачења зарад поузданијег предвиђања успешности радиосензибилизације тумора металним наночестицама у фотонској радиотерапији ослањањем на прецизније прорачуне расподеле дозе. Као резултат истраживања развијена је вишефазна мултивеличинска МК метода, која омогућава праћење транспорта зрачења у читавој области релевантној за радиотерапијски третман и детаљно моделовање физичких процеса значајних са становишта депоновања енергије у ћелијским структурама осетљивим на јонизујуће зрачење. То се постиже: 1) погодним дефинисањем региона у геометријском моделу, 2) у свајањем посебног скупа физичких модела различите сложености за сваки регион, са специфично одабраним и прилагођеним физичким моделима и 3) свођењем фотонског снопа реалистичних димензија на снап широк свега неколико десетина микрометра, уз пратећу корекцију на утицај несимулираног дела снопа. Представљене су и међусобно упоређене две технике корекције симулација на несимулиран део снопа. Техника која наменски усмерава фотоне обезбеђује да се утицај фотона из несимулираног дела снопа на изабрану целину у наноскопском региону урачунава посредством преусмерених расејаних и релаксационих фотона из микро снопа, уместо расејаних и релаксационих фотона из несимулираног дела снопа. С друге стране, алтернативном техником корекције се ефективно само повећава број примарних фотона у микро снопу. Мултивеличинска МК метода примењена је за прорачун расподеле депоноване енергије у једру ћелије карцинома сквамозног епитела, за потребе испитивања радиосензибилизујућег потенцијала сферних наночестица злата везаних за мембрану једра.

## 6.2 Увод

Оптимизација фотонске радиотерапије поспешене металним наночестицама захтева могућност детаљне анализе утицаја уведених наночестица на расподелу дозе у тумору и околном ткиву, на надћелијском и субћелијском нивоу. Међутим, спровођење једне такве анализе ограничено је неефикасношћу извршавања симулација, некомплетношћу и нефлексибилношћу развијених физичких модела и комплексношћу пројектовања и имплементације захтеваних симулационих модела. С циљем да се омогући прорачун дозиметријских величина на различитим просторним скалама, с посебним акцентом на најзначајнијим и најзахтевнијим наноскопским прорачунима, које ће одражавати утицај различитих карактера путања примарног и секундарног зрачења у фотонској радиотерапији, током рада на дисертацији развијена је вишефазна метода на бази мултивеличинских симулација. Физички аспекти транспорта јонизујућег зрачења у симулацијама моделовани су с различитим нивоима детаљности у различитим регионима геометријског модела, према потенцијалу да зрачење из посматраног региона интерагује или произведе секундарно зрачење које ће да интерагује с једром (односно целином унутар које су израчунаване дозиметријске величине потребне за анализу радиотерапијског третмана). Примењени скупови физичких модела су специфично формиран и/или прилагођени, водећи рачуна да сви физички механизми релевантни са аспекта депоновања енергије у једру буду веродостојно симулирани и да се извршавање симулација учини што ефикаснијим. Развијена мултивеличинска Монте Карло метода описана је у овој глави, где је приказана на примеру примене код прорачуна дозиметријских величина на субћелијском нивоу, значајних у процени биолошког одговора локализованог рака коже на радиотерапијски третман поспешен златним наночестицама.

## 6.3 Методе и модели

### 6.3.1 Лечење рака коже

Кожа је највећи орган људског тела, коме се у просеку приписује 16% телесне масе. Кожа одраслог човека покрива површину од приближно  $2 \text{ m}^2$  и делује као прва линија одбране организма од штетних фактора из спољашње средине, обављајући бројне функције [304]. Дебљина људске коже варира од мање од 1 mm на очним капцима до преко 1 cm на леђима [305]. Рак коже је најчешћи малигнитет код људи, са преко милион случајева на светском нивоу пријављених сваке године [306]. Рак коже се разликује по свом пореклу, прогресији и прогнози. Два најчешћа облика рака коже су карцином базалних ћелија (*BCC* од енгл. *basal cell carcinoma*) и карцином сквамозних ћелија коже (*SCC* од енгл. *cutaneous squamous cell*), који потичу од кератиноцита. Трећи најчешћи облик рака коже је малигни меланом коже (*CM* од енгл. *cutaneous malignant melanoma*). Друге врсте рака коже, као што су дерматофибросарком и карцином Меркелових ћелија, су далеко ређе [307]. *BCC* и *SCC* (тзв. немеланоматозни карциноми коже или *NMSC*) у великој мери надмашују *CM* у учесталости, али у већини случајева се лакше лече, уз знатно бољу дугорочну прогнозу, показујући склоност да остану ограничени



на место примарног порекла, са ниским (*BCC*) до средњег (*SCC*) ризика од метастаза. Иако је морталитет од *NMSC* низак у поређењу са *CM*, ови карциноми могу довести до значајног морбидитета са козметичким деформитетом и функционалним оштећењем [308].

Лечење рака коже зависи од његовог типа, локације, стадијума прогресије, старости пацијента и могућег коморбидитета. Златни стандард за третирање малигне болести коже је ексцизиона биопсија. Друге опције лечења за *NMSC* укључују киретажу и дијатермију, течни азот, радиотерапију и ексцизију. Симоис и сарадници наводе да су једине терапеутске опције које се препоручују за употребу на лицу ексцизија и радиотерапија. Они елаборирају да радиотерапија, иако најчешће резервисана за старије особе, може имати изванредну стопу излечења за *NMSC*, те да је углавном корисна за контролу маргине канцера или лечење веома великих или незгодно позиционираних лезија [308]. Терапија зрачењем се користи као примарна, помоћна или палијативна терапија у лечењу рака коже. Терапија од избора за примарни *NMSC*, када хирушка интервенција није изводљива, је телетерапија са нискоенергетским *X*-зрацима, произведеним с рендгенском цеви напона од 12 kVp до 50 kVp. Ова техника је показала одличне резултате у лечењу *BCC* и *SCC* код старијих пацијената (преко 60 година), са добрим козметичким и функционалним исходима у лечењу карцинома лица, главе и врата, посебно на капцима, носу, уснама и ушима [309]. За разлику од хирургије, радиотерапија је амбулантна процедура, што смањује и ризике који су инхерентни хируршкој интервенцији и трошкове повезане са хоспитализацијом. Примена радиотерапије екстерним снопом има одређена ограничења и носи извесне ризике: не препоручује се млађим пацијентима код којих је ризик од одложених нежељених ефеката већи, а ризици од хируршког приступа мањи [310, 311].

Наночестице су нови обећавајући агенс у терапији рака коже. Оне могу деловати директно као агенс против рака, олакшати испоруку лека инкапсулацијом терапеутских једињења или омогућити циљану испоруку до тумора [312]. МНЧ високог атомског броја могу допринети локалном повећању дозе у радиотерапији, повећати релативну биолошку ефикасност и на тај начин смањити дозе које се испоручују здравом ткиву [313]. АуНЧ су од посебног значаја (погледати 2.5). Ограничавајући фактори за практичну примену АуНЧ, као и код других терапеутских агенаса, су њихова селективност према туморима и системска токсичност. Зеин и сарадници су предложили особине идеалних наночестица за лечење рака [314]. Такве наночестице треба да избегну уклањање путем мононуклеарног фагоцитног система, да остану у циркулацији крви довољно дуго да обезбеде потребно нагомилавање у циљаним структурама и да имају ниску токсичност. Акумулација честица у тумору се постиже интеракцијама због физичких особина честица и ткива (пасивно циљање) или специфичним интеракцијама између лигананда на површини честица и молекула туморских рецептора (активно циљање). Аутори наводе да мембрана једра не дозвољава улазак НЧ већих од 9 nm. Величина пора нормалних крвних судова је у опсегу од 40 nm до 200 nm, што пожељан опсег величине НЧ своди на 12–200 nm. Баји и сарадници су на моделу мишева проучавали фармакокинетику, биодистрибуцију и безбедност сферних АуНЧ средње величине од 21 nm (са опсегом пречника од 7 до 35 nm) обложених декстраном [315]. Такве АуНЧ су брзо након интравенске примене елиминисане из циркулације, а првенствено су се акумулирале у јетри

и слезини, уз извесну акумулацију у бубрезима и присуство у плућима, срцу и мозгу. Нису пронађене индикације токсичности за наведена ткива. Као могући пут за мање АунЧ кроз крвно-мождану баријеру до мозга означен је простор величине 20 nm између базне мембране астроцита и капиларног ендотела.

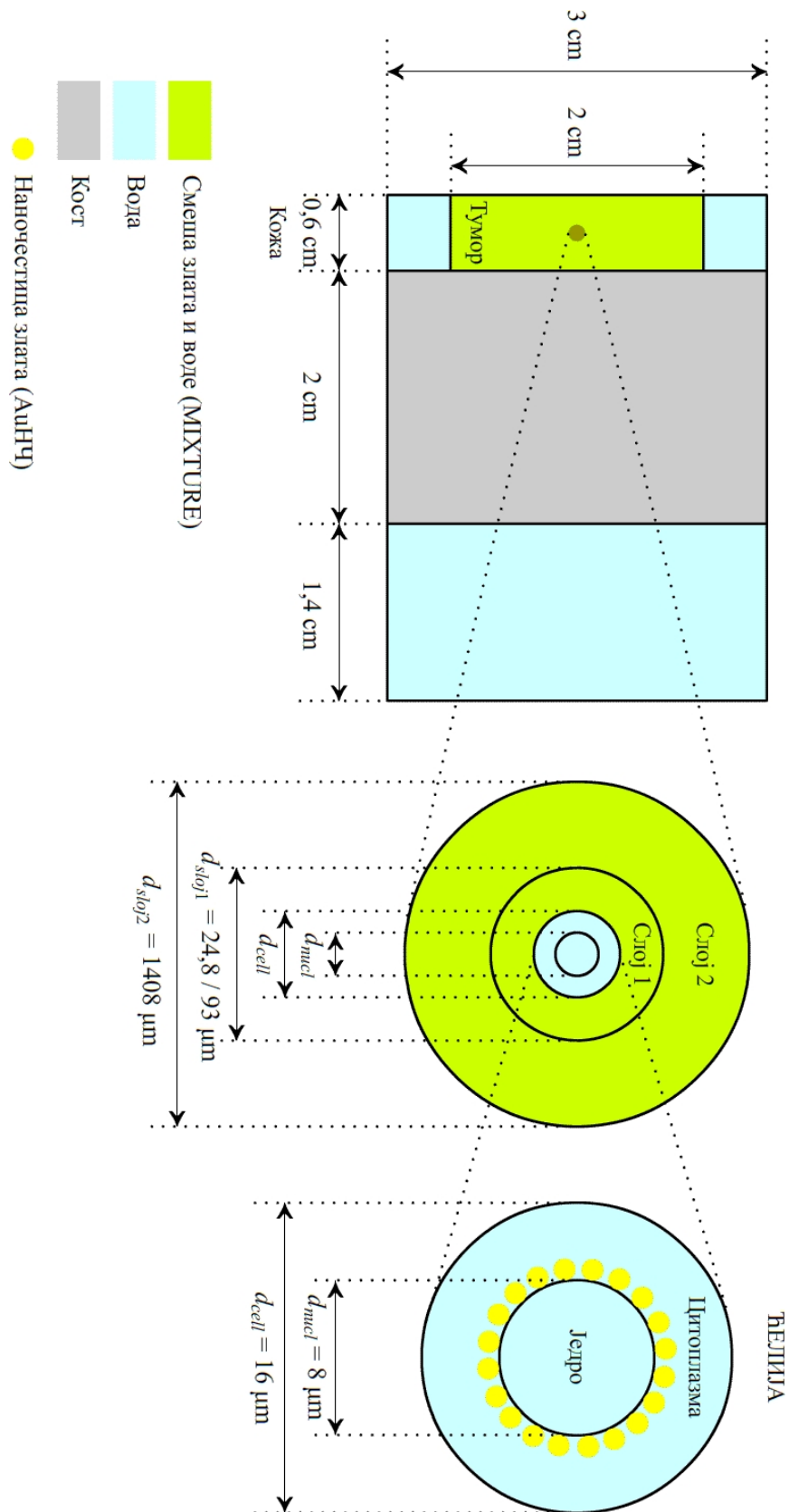
За потребе МК симулација спроведених у оквиру ове студије коришћене су сферне АунЧ пречника 25 nm. Наночестице ове величине и облика одликује ниска цитотоксичност, ниска системска токсичност и релативно висок ћелијски унос без продирања у једро.

### 6.3.2 Геометријски модел

За разлику од модела описаних у главама 4 и 5, мултивеличински приступ допушта да се моделује шира област, тј. читава област релевантна за радиотерапијски третман, што подразумева целокупни део тела пацијента који је захваћен примарним фотонским снопом. То се постиже тако што се у различитим регионима користе физички модели различите сложености, што омогућава да се симулациони прорачун оптимизује са становишта: 1) веродостојности описа интеракција зрачења, 2) статистичке поузданости резултата и 3) времена потребног за извршавање. Геометријски модел телесне регије у којој се прати транспорт зрачења садржао је три макроскопске целине, односно слоја: кожу са тумором, кост и ткиво иза костију (слика 35, лево). Слој коже био је у облику квадрата димензија  $(3 \times 3 \times 0,6) \text{ cm}^3$ . Централни део овог слоја чинио је мањи квадар димензија  $(2 \times 2 \times 0,6) \text{ cm}^3$ , који је представљао тумор. Усвојено је да је тумор исте дубине (тј. дебљине) као кожа (0,6 cm). Две преостале целине биле су такође облика квадрата: кост, димензија  $(3 \times 3 \times 2) \text{ cm}^3$ , лежала је непосредно испод коже, док је за слој иза костију усвојено да има димензије  $(3 \times 3 \times 1,4) \text{ cm}^3$ . Ове две целине су увршћене у модел како би се обухватили фотони расејани уназад, као и ради комплетније представе анатомске регије која окружује тумор.

За позицију у којој се испитује ефекат циљане доставе металних наночестица усвојен је центар тумора. На овом месту налазио се геометријски модел ћелије, у виду сфере пречника  $d_{cell} = 16 \text{ }\mu\text{m}$ , са мањом унутрашњом концентричном сфером пречника  $d_{nucl} = 8 \text{ }\mu\text{m}$  која представља једро. Као основа за овај једноставан модел послужила је ћелија карцинома сквамозног епитела, која по облику и димензијама одговара немеланомском карциному коже [316]. За потребе детаљне анализе дејства МНЧ било би потребно изабрати неколико репрезентативних позиција унутар тумора, што мултивеличинска метода и дозвољава. Међутим, како је ова глава написана са намером да се опише мултивеличинска метода и демонстрира њена примена, било је довољно, без губитка општости, методу применити за квантификовање утицаја МНЧ на само једној позицији у тумору.

За сферне наночестице злата уведене у ћелију усвојено је да су униформно распоређене по спољашњој површини централне сфере, тј. прислоњене на мембрану једра (слика 35, десно). Пречник АунЧ износио је  $d_{np} = 25 \text{ nm}$ , што је оптимална величина имајући у виду: 1) системску кинетику наночестица, тј. избегавање прододора кроз крвно-мождану баријеру и клиренс путем бубрега, уз могућност пасивне акумулације у лезији, 2) акумулацију превасходно у цитоплазми, у близини једра и 3) очекивани већи  $DEF$  [314]. При изради геометријског модела претпостављено је да су АунЧ уведене само у тумор (тј. да их нема



Слика 35. Илустрација геометријског модела коришћеног у мултивеличинским симулацијама.

у геометријским регијама изван тумора) и да је концентрација злата у тумору  $k = 7 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ , што је уобичајено испитивана концентрација у МК студијама [29]. Полазећи од једначине (5.3.1), уз поистовећивање запремине  $V_c$  из те једначине са запремином ћелије, укупан број АУНЧ у ћелији који одговара овој концентрацији могуће је одредити као:

$$N_{np} = \frac{d_{cell}^3}{\left(1 + \frac{\rho_{Au}}{k\rho_W}\right) d_{np}^3} \quad (6.3.1)$$

Са усвојеним димензијама и концентрацијом, број наночестица добијен према овој једначини износио је 94 945. Позиције сферних АУНЧ локализованих на спољашњој површини централне сфере одређене су помоћу алгоритма за распоређивање тачака на сферној спирали (*Algorithm 4: Construction of Points on a Spherical Spiral*) представљеног у раду [317]. Број могућих позиција за АУНЧ, тј. еквидистантно распоређених тачака у близини површине сфере довољно удаљених да не може да дође до преклапања наночестица, одређен је њиховом величином. Наведени број наночестица које је требало униформно распоредити по спољашњој површини централне сфере дозволио је да се све АУНЧ распореде у само једном слоју.

Енергија испоручена једру, ћелијској структури најосетљивијој на јонизујуће зрачење, изједначена је са потенцијално корисном енергијом испорученом током радиотерапијског третмана, што је претпоставка која се среће у многим радиобиолошким моделима [318, 319].

Како би се симулације учиниле мање захтевним за расположиве рачунарске ресурсе, али без губитка егзактности у израчунавању расподеле дозе у једру, што захтева да се прати транспорт свих секундарних фотона и електрона<sup>1</sup> који би део своје енергије могли да испоруче једру, око модела ћелије дефинисана су два додатна слоја (слика 35, средина) у којим су интеракције зрачења моделоване са различитом детаљношћу.

Први додатни слој формиран је непосредно око ћелије, као концентрична сферна љуска, чија дебљина је установљена на основу  $(R_{CSDA})_{max}$ , што је домет у води секундарних електрона највеће енергије одређен у апроксимацији континуалног успоравања. Спољашњи пречник првог додатног слоја израчунава се као:

$$d_{sloj1} = d_{nucl} + 2 \cdot (R_{CSDA})_{max}. \quad (6.3.2)$$

За два моноенергетска фотонска снопа која су коришћена у симулацијама, енергија 20 keV и 50 keV (видети 6.3.5), секундарни електрони највиших енергија су фотоелектрони енергија приближно једнаких енергији упадних фотона, за које  $(R_{CSDA})_{max}$  у води износи 8,402  $\mu\text{m}$  и 42,45  $\mu\text{m}$ , респективно. Одговарајуће вредности које су примењене у симулацијама за  $d_{sloj1}$  биле су 24,8  $\mu\text{m}$  и 93  $\mu\text{m}$ .

Други додатни слој формиран је око првог додатног слоја, као још једна

<sup>1</sup>Секундарним фотонима овде се називају расејани, релаксациони и заочни фотони, док се у секундарне електроне, поред оних насталих у фотонским и електронским интеракцијама, убрајају и Ожеови електрони који прате релаксацију електронског омотача.

концентрична сферна љуска са спољашњим пречником:

$$d_{sloj2} = d_{nucl} + 2 \cdot d_{prag}^{makro}, \quad (6.3.3)$$

где је  $d_{prag}^{makro}$  праг за производњу и праћење секундарних фотона у физичком моделу везаном за регион изван овог слоја (тзв. макроскопски регион, описан у одељку 6.3.4)<sup>2</sup>. У свим симулацијама, независно од енергије фотонског снопа, вредност овог прага износила је  $d_{prag}^{makro} = 0,7 \text{ mm}$  (што је подразумевана вредност у референтним *GEANT4* физичким листама<sup>3</sup> намењеним макроскопским прорачунима), из чега следи да је спољашња димензија другог додатног слоја износила  $d_{sloj2} = 1,408 \text{ mm}$ .

Додатни слојеви обезбеђују да се мултивеличинском симулацијом обухвати транспорт свих секундарних фотона и електрона који потичу изван ћелије, а који би могли да допринесу депоновању енергије у једру. Ефикасност извршавања симулације повећана је тако што су у ова два слоја за опис транспорта зрачења примењени мање детаљни и прорачунски једноставнији физички модели у поређењу са моделима примењеним унутар ћелије. У другом додатном слоју је транспорт секундарних електрона чак потпуно занемарен, а исто је урађено и у макроскопском региону изван овог слоја. Опис физичких модела транспорта зрачења у сваком од два додатна слоја, који додатно расветљава њихове улоге и оправдава њихово увођење, дат је у одељку 6.3.4.

### 6.3.3 Материјали у геометријском моделу

Сваки сегмент у описаном геометријском моделу био је испуњен једним од четири материјала коришћена у симулацијама (табела 6), од којих су три материјала доступна у *GEANT4* бази података о материјалима [228] (*G4-WATER*, *G4-Au* и *G4-BONE\_COMPACT\_ICRU*), док је један материјал креиран као објекат *GEANT4* класе *G4Material*. Овај посебно креиран материјал, означен са *MIXTURE*, је хомогена смеша два материјала, од којих један представља тумор (*G4-WATER*), а други наночестице (*G4-Au*), са масеним уделима  $\delta_W$  и  $\delta_{np}$  у смеси, респективно. Вредност густине  $\rho$  материјала *MIXTURE* је одређена на основу познатих вредности концентрације наночестица  $k = m_{Au}/m_W$  (изражене у милиграмима злата по граму воде), густине воде  $\rho_W$  и густине злата  $\rho_{Au}$ :

$$\rho = \frac{m_W + m_{Au}}{V_W + V_{Au}} = \frac{(1+k)\rho_W}{1 + \frac{V_{Au}}{V_W}} = \frac{(1+k)\rho_W}{1 + k \frac{\rho_W}{\rho_{Au}}}. \quad (6.3.4)$$

<sup>2</sup>Праг за производњу секундарних честица (електрона, позитрона, фотона и хадрона) у софтверском алату *GEANT4* дефинише се преко домета честице, који се на почетку симулације интентно конвертује у енергетски праг за сваки тип честице и сваки материјал.

Иако се домет дефинише само за директно јонизујуће зрачење, у контексту фотонског зрачења ова величина може да се схвати као умножак средње дужине слободног пута.

<sup>3</sup>Физичка листа је колекција *GEANT4* процеса и њима придружених физичких модела за све честице чији се транспорт прати у симулацији.

За задату вредност концентрације наночестица, масени удели  $\delta_W$  и  $\delta_{np}$  налазе се као:

$$\delta_W = \frac{1}{1+k} \text{ и } \delta_{np} = \frac{k}{1+k}. \quad (6.3.5)$$

**Табела 6.** Материјали у геометријском моделу коришћеном у симулацијама.

Материјал	Сегмент
<i>G4_WATER</i>	кожа, слој иза костију, цитоплазма, једро
<i>G4_Au</i>	златне наночестице
<i>G4_BONE_COMPACT_ICRU</i>	кост
<i>MIXTURE</i>	тумор, први додатни слој, други додатни слој

### 6.3.4 Физички модели

У различитим сегментима геометријског модела описаног у одељку 6.3.2 примењени су различити физички модели транспорта зрачења. Сходно овоме, у мултивеличинској симулацији разликују се три региона:

- Наноскопски регион, у ком постоје структуре нанометарских димензија (Ау-НЧ) и у ком је ефекте зрачења потребно прорачунавати на нанометарској скали (нпр. у виду радијалне расподеле дозе у једру, што ће детаљније бити описано у одељку 6.3.6). Овај регион чини ћелија са наночестицама (слика 35, десно).
- Микроскопски регион, ког чине два додатна слоја микрометарских дебљина која окружују ћелију (слика 35, средина, слојеви 1 и 2).
- Макроскопски регион, који обухвата остатак геометријског модела, изван два претходно наведена региона, и који је окарактерисан димензијама реда милиметра и већим (слика 35, лево).

Наночестице уведене у тумор су само у наноскопском региону моделоване дискретно, као засебне целине, док су делови преостала два региона (микроскопског и макроскопског) који садрже наночестице моделовани као хомогене смеше злата и воде. Физички модели у три наведена региона усвојени су тако да се прати транспорт свих примарних фотона микро снопа (видети одељак 6.3.5), као и секундарних електрона и фотона, за које постоји могућност да допринесу депоновању енергије у једру (погледати и одељак 6.3.2). Транспорт честица у сваком од три региона спроведен је засебним (специфично одабраним и/или прилагођеним) скупом физичких модела, водећи рачуна да сви физички механизми релевантни са аспекта депоновања енергије у једру буду веродостојно симулирани и да се симулације учине што ефикаснијим.

У сва три региона омогућена је симулација релаксације електронског омотача, у складу са примењеним прагом за производњу и праћење секундарних фотона и електрона карактеристичним за конкретан регион (или део региона). Симулација радијативних и нерадијативних релаксационих прелаза, као и пратеће емисије релаксационих фотона и Ожеових електрона, користи подразумеван скуп података који описује ове процесе (видети одељак 3.3.4).

За фотоне енергија нижих од 100 keV који су коришћени у симулацијама, фотонске интеракције су у сва три региона описане одговарајућим *Livermore* физичким моделима (претходно представљеним у глави 4 и наведеним у табели 3), при чему су се вредности прага енергије (или прага домета) за производњу и праћење секундарних фотона разликовале међу регионима.

Код радиотерапијског третмана фотонима енергија до 100 keV, у пољу јонизујућег зрачења које пропагира кроз ткива, поред фотона присутни су још само електрони. С обзиром на однос домета секундарних електрона и димензија регија усвојених у моделу, транспорт електрона у мултивеличинским симулацијама моделован је само у наноскопском и микроскопском региону, јер из макроскопског региона секундарни електрони нису у стању да допру до наноскопске регије од интереса.

### Наноскопски регион

Интеракције јонизујућег зрачења у наноскопском региону описане су физичким моделима који омогућавају највернију симулацију честичног транспорта, тј. *GEANT4* ДНК моделима (видети 3.3 и 3.3.3) и *Livermore* моделима са специфично прилагођеним подесивим параметрима (параметар најнижа енергија електрона износио је 1 eV, а праг за производњу и праћење секундарних фотона и електрона 10 eV – видети одељак 4.3.4).

**Табела 7.** Листа *GEANT4* процеса са придруженим физичким моделима који су коришћени за симулацију електронских интеракција у AuHЧ.

Тип интеракције	<i>GEANT4</i> процес	<i>GEANT4</i> модел
Еластично расејање	<i>G4DNAElastic</i>	<i>G4DNAELSEPAElasticModel</i>
Јонизација	<i>G4DNAIonisation</i>	<i>G4DNARelativisticIonisationModel</i>
Електронска екситација	<i>G4DNAExcitation</i>	<i>G4DNADiracRMatrixExcitationModel</i>
Плазмонска екситација	<i>G4DNAPlasmonExcitation</i>	<i>G4DNAQuinnPlasmonExcitationModel</i>
Емисија закочног зрачења	<i>G4eBremsstrahlung</i>	<i>G4LivermoreBremsstrahlungModel</i>

**Табела 8.** Листа *GEANT4* процеса са придруженим физичким моделима који су коришћени за симулацију електронских интеракција у цитоплазми и једру.

Тип интеракције	<i>GEANT4</i> процес	<i>GEANT4</i> модел
Еластично расејање	<i>G4DNAElastic</i>	<i>G4DNACPA100ElasticModel</i>
Јонизација	<i>G4DNAIonisation</i>	<i>G4DNACPA100IonisationModel</i>
Електронска екситација	<i>G4DNAExcitation</i>	<i>G4DNACPA100ExcitationModel</i>
Вибрациона екситација	<i>G4NAVibExcitation</i>	<i>G4DNASancheExcitationModel</i>
Везивање електрона	<i>G4DNAAttachment</i>	<i>G4DNAMeltonAttachmentModel</i>
Емисија закочног зрачења	<i>G4eBremsstrahlung</i>	<i>G4LivermoreBremsstrahlungModel</i>

За потребе детаљног моделовања електронских интеракција у златним наночестицама употребљени су *TS* модели које су развили Саката и сарадници [205, 206] и *Livermore* модел за емисију закочног зрачења имплементиран у класи *G4LivermoreBremsstrahlungModel*. Електрони у симулацијама могли су да претрпе еластично расејање на злату (погледати део о еластичним интеракцијама у одељку 3.3.3), да изазову јонизацију, електронску или плазмонску екситацију атома злата

(погледати део о нееластичним интеракцијама у одељку 3.3.3) или да изгубе енергију радијативно (емисијом заочног фотона). *GEANT4* процеси и њима придружени физички модели искоришћени за симулацију транспорта електрона у златним наночестицама наведени су у табели 7. Транспорт електрона у наночестицама злата симулиран је на енергијама већим од 10 eV.

Симулацију транспорта електрона у цитоплазми и једру (тј. у води у наноскопском региону) сачињавало је шест различитих типова интеракција: еластично расејање, јонизација, електронска екситација, вибрациона екситација, везивање електрона за неутрални молекул воде и емисија заочног зрачења (табела 8). За вибрациону екситацију и везивање електрона примењени су једини доступни *TS* модели (*G4DNASancheExcitationModel* и *G4DNAMeltonAttachmentModel* – видети одељак 3.3.3), док је емисија заочног зрачења моделована на исти начин као у АУНЧ. У недостатку експерименталних података којим би се могли валидирати физички модели за интеракције нискоенергетских електрона у течной води, није могуће потпуно поуздано издвојити најпрецизније моделе за еластично расејање, јонизацију и електронску екситацију [210]. За потребе ове МК студије, од четири *TS* модела за еластично расејање тренутно доступна у софтверском алату *GEANT4*, изабран је *G4DNACPA100ElasticModel* као једини који поред скретања електрона моделује и њихове енергетске губитке (погледати део о еластичним интеракцијама у одељку 3.3.3). Физички модели за електронску екситацију *G4DNACPA100ExcitationModel* и јонизацију *G4DNACPA100IonisationModel* (оба придружена конструктору *G4EmDNAPhysicsoption6*) изабрани су на основу поређења три препоручена конструктора за симулацију електронских интеракција у течной води (видети табелу 1) које су спровели Инсерти и сарадници [210]. Они су показали да новији скупови физичких модела (*G4EmDNAPhysicsoption4* и *G4EmDNAPhysicsoption6*) омогућавају прецизнију процену зауставне моћи, *W*-вредности и тачкасте функције простирања апсорбоване дозе (*DPK* од енгл. *dose point kernel*) него подразумевани скуп модела (*G4EmDNAPhysicsoption2*).<sup>4</sup> У погледу одређивања *W*-вредности, симулације са конструктором *G4EmDNAPhysics\_option4* показала су боља слагања са претходним МК студијама и експерименталним подацима за воду у гасовитом стању него симулације са *G4EmDNAPhysics\_option6*, као последица већег односа микроскопског пресека за екситацију и микроскопског пресека за јонизацију у оквиру конструктора *G4EmDNAPhysics\_option4*. Са друге стране, симулације које су примениле *G4EmDNAPhysics\_option6* су показале нешто боља слагања са експерименталним подацима у погледу одређивања зауставне моћи електрона, што је резултат веће вероватноће за појаву нееластичног расејања електрона (електронске екситације и јонизације). Такође, утврђено је да су симулације са овим конструктором произвеле ужи *DPK* спектар са већим максимумом него симулације са друга два конструктора, што је у складу и са претходном МК студијом [270]. *DPK* је посебно погодан за евалуацију прецизности модела за еластично и нееластично расејање. У овом истраживању сви ДНК модели искоришћени за симулацију транспорта електрона у води активирани су у

<sup>4</sup> *W*-вредност је средња енергија коју честица утроши на стварање једног јонског пара.

Функција простирања апсорбоване дозе представља начин ширења енергије од позиције извора зрачења или места примарне интеракције. Тачкаста функција простирања апсорбоване дозе (*DPK*) једнака је средњој вредности депоноване енергије по јединици дужине дуж полупречника сфере са центром у тачки извора зрачења или примарне интеракције.



целокупном опсегу применљивости модела (видети 3.3.3).

### Микроскопски регион

Микроскопски и макроскопски регион се не разликују по материјалним и геометријским својствима – ниједан не садржи дискретно моделоване наночестице – али се у микроскопском региону користе *СН* физички модели транспорта електрона посебно подешени за микродозиметријске прорачуне. За симулацију интеракција јонизујућег зрачења са материјом у микроскопском региону (први и други додатни слој) користи се скуп модела придружен физичком конструктору *G4EmLivermorePhysics*.

У првом додатном слоју прати се транспорт секундарних фотона и електрона који имају довољну енергију да по преласку из овог слоја у ћелију могу да стигну до једра и наночестица везаних за једрову мембрану. Полазећи од величине ћелије (сфера пречника  $d_{cell}$ ) и једра (сфера пречника  $d_{nucl}$ ), праг за производњу и праћење секундарних фотона и електрона изражен преко њиховог домета постављен је на вредност од  $d_{prag}^{sloj1} = (d_{cell} - d_{nucl}) / 2 = 4 \mu\text{m}$ . Одговарајућа празна вредност енергије за електроне износи 2,783 keV када концентрација злата у смеси са водом износи 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O). *GEANT4* процеси и њима придружени физички модели помоћу којих су симулиране електронске интеракције у првом додатном слоју наведени су у табели 9.

**Табела 9.** Листа *GEANT4* процеса са придруженим физичким моделима који су коришћени за симулацију електронских интеракција у првом помоћном слоју.

Тип интеракције	<i>GEANT4</i> процес	<i>GEANT4</i> модел
Еластично расејање	<i>G4eMultipleScattering</i>	<i>G4GoudsmitSaundersonMscModel</i>
Јонизација и електронска екситација	<i>G4eIonisation</i>	<i>G4LivermoreIonisationModel</i>
Емисија заочног зрачења	<i>G4eBremsstrahlung</i>	<i>G4LivermoreBremsstrahlungModel</i>

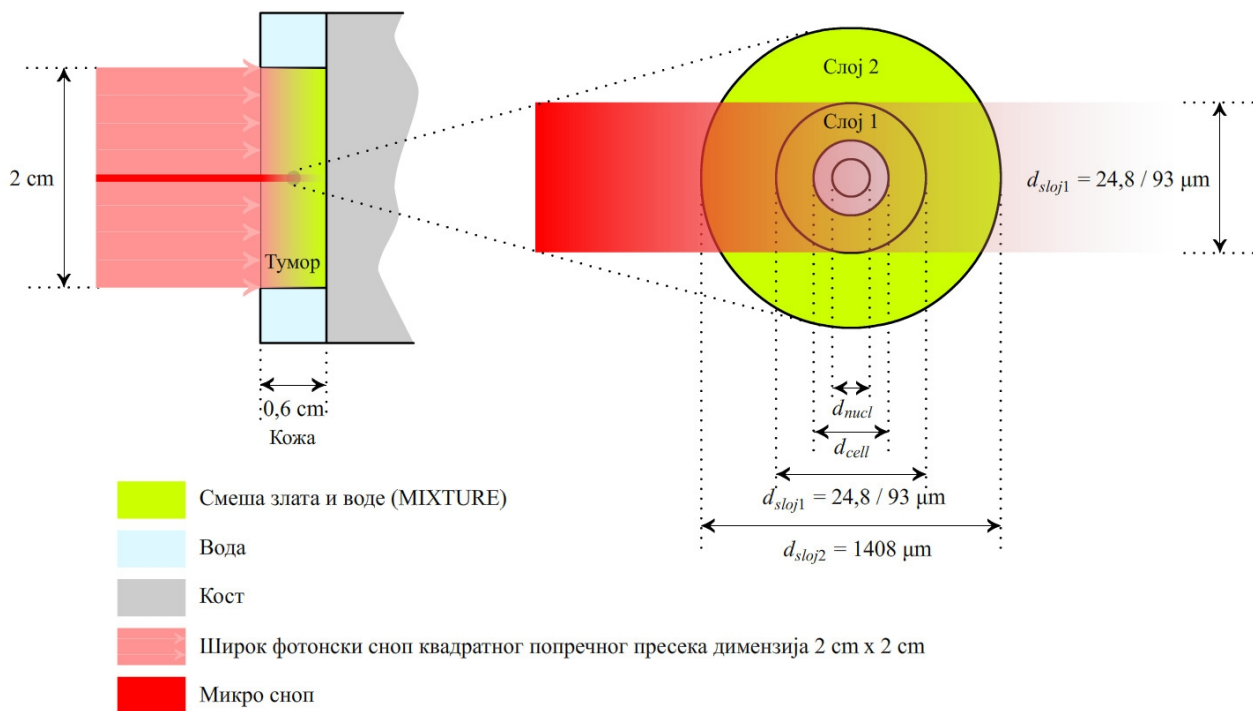
У другом додатном слоју прати се само транспорт фотона који могу да стигну до једра. Секундарни електрони се у другом додатном слоју не прате, јер, с обзиром како је у једначини (6.3.2) дефинисана димензија првог додатног слоја, не могу да доспеју до једра. Праг за производњу и праћење секундарних фотона изражен преко домета одређен је према изразу  $d_{prag}^{sloj2} = (d_{layer1} - d_{nucl}) / 2$ . За два моноенергетска фотонска снопа коришћена у симулацијама, енергија 20 keV и 50 keV (видети 6.3.5), вредност овог празног домета износила је 8,4  $\mu\text{m}$  и 42,5  $\mu\text{m}$ , респективно.

### Макроскопски регион

У макроскопском региону, слично као у другом додатном слоју, прати се само транспорт фотона, с том разликом што је праг за производњу секундарних фотона  $d_{prag}^{makro} = 0,7 \text{ mm}$ . Управо на основу ове празне вредности је и изабрана спољна димензија другог додатног слоја, која дефинише границу између макроскопског и микроскопског региона (видети одељак 6.3.2). Улога макроскопског региона је да се урачунају промене у фотонском снопу које одређују коначан профил фотонског поља инцидентног на микроскопску регију, тј. на спољну границу другог додатног слоја.

### 6.3.5 Фотонски сноп и техника корекције несимулираног дела снопа

У методама описаним у главама 4 и 5 посматрано је локално поље зрачења које је инцидентно на микроскопску запремину унутар које је садржана регија од интереса за нанодозиметријске прорачуне, док се мултивеличинском методом разматра утицај шире геометрије која окружује наноскопску регију од интереса на модификацију поља зрачења. Мултивеличинска метода представљена је на примеру излагања пацијента (тј. геометрије описане у одељку 6.3.2) моноенергетском фотонском снопу двеју различитих енергија: 20 keV и 50 keV. Енергије ниже од 100 keV изабране су с обзиром на резултате изложене у глави 5, који показују да је утицај циљане доставе металних наночестица на поспешивање депоновања енергије код фотонске радиотерапије најизраженији управо у овој енергетској области.



Слика 36. Илустрација широког фотонског снопа и микро снопа.

Фотонски снопови у радиотерапијском третману типично се колимишу тако да прекривају целокупну запремину канцера. Приликом третмана примарног рака коже, попречни пресек снопа прилагођава се облику лезије употребом колиматора, уз евентуално задавање маргина изван граница тумора [320]. У симулацијама су маргине занемарене (јер је тумор на самој површини коже) и усвојен је паралелан фотонски сноп квадратног попречног пресека једнаког бочној страни квадрата који представља тумор, тј.  $(2 \times 2) \text{ cm}^2$ , који пада нормално на ту страну тумора (слика 36). Међутим, и поред уштеда у процесорском времену које се постижу мултивеличинским приступом, симулације са овим димензијама фотонског снопа показале су се као превише временски захтевне за достизање прихватљиве несигурности резултата прорачуна радијалне расподеле дозе у једру. Да би се ово ограничење превазишло, мултивеличинском симулацијом је

обухваћен само део описаног фотонског снопа, али без губитка поузданости добијених резултата. Део снопа укључен у мултивеличинске симулације – у даљем тексту означен као *микро сноп* – имао је кружни попречни пресек, пречника једнаког спољашњем пречнику првог додатног слоја  $d_{sloj1}$ . Као и претходно описан већи сноп квадратног пресека, чији део представља, паралелни микро сноп фотона падао је управно на слој коже с лева. Да би прорачуни спроведени са микро снопом уместо ширег фотонског снопа давали валидне резултате, развијена је техника за кориговање мултивеличинске симулације на основу поређења утицаја ова два снопа, која је описана у наставку.

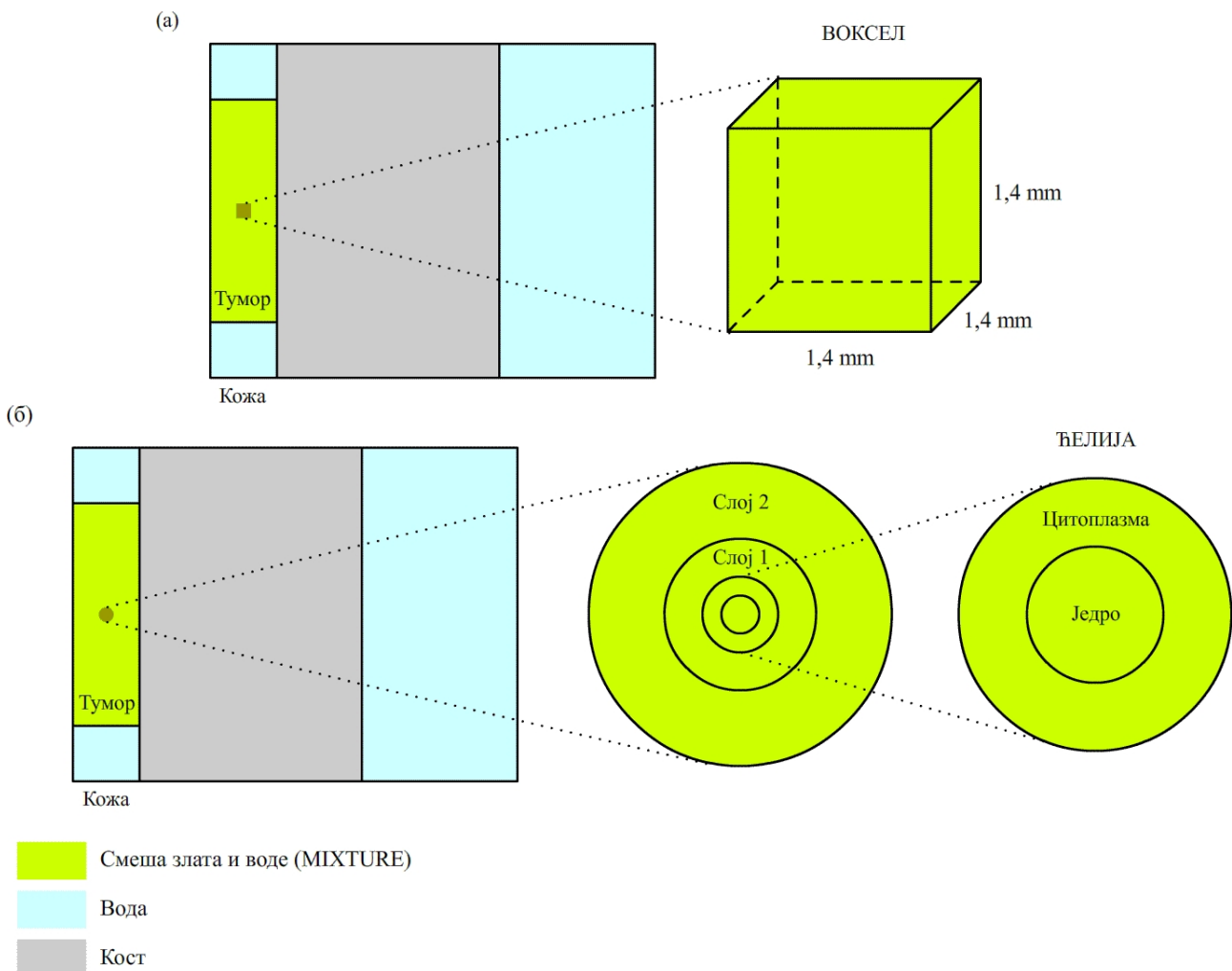
Кроз мултивеличински приступ, описан у одељку 6.3.4, утицај фотона из микро снопа на депоновање енергије у једру моделован је комплетно и детаљно. Како би се узео у обзир утицај дела фотонског снопа који није обухваћен мултивеличинском симулацијом, размотрено је на који начин примарни фотони из овог дела снопа (тј. фотони изван микро снопа) доприносе депоновању енергије у једру.

- Резултат фотоелектричног ефекта су емисија фотоелектрона и екситација електронског омотача, након чега релаксацијом омотача може доћи до емисије релаксационих фотона и/или Ожеових електрона. Како до једра могу да стигну само секундарни електрони створени унутар првог додатног слоја или унутар ћелије, фотоелектрони и Ожеови електрони настали као последица апсорпција примарних фотона из несимулираног дела снопа нису од интереса за симулацију. С друге стране, продорнији релаксациони фотони створени изван првог додатног слоја могу да стигну до једра, те су релевантни за симулацију.
- Резултат Комптоновог расејања, осим емисије електрона и екситације електронског омотача, је и промена правца кретања расејаног фотона, који може да стигне до првог додатног слоја или ћелије (директно или након додатних расејања).
- Рејлијевски расејан фотон, као и комптоновски расејан, мења правац пропагације и са готово непромењеном енергијом може да буде усмерен ка једру.

Утицај упадних фотона изван микро снопа, који нису експлицитно обухваћени симулацијом, огледа се у могућности да расејани или релаксациони фотони буду усмерени тако да доведу до депоновања енергије у једру. Њихов утицај могуће је увести у модел са микро снопом на апроксимативан начин, тако што се део расејаних и релаксационих фотона вештачки (наменски) усмерава ка првом додатном слоју. На овај начин би несимулирани расејани и флуоресцентни фотони били замењени расејаним и флуоресцентним фотонима који настају у микро снопу. Усмеравање неког појединачног фотона спроводи се тако што му се, непосредно по расејању или емисији, уместо стварног правца простирања зада:

- правац истоветан правцу и смеру простирања упадног микро снопа, уколико се расејање/емисија догодило било где лево од центра једра (видети слику 36), или
- правац паралелан упадном микро снопу, али супротног смера од њега, уколико се расејање/емисија догодило било где десно од центра једра.

Процент фотона које је потребно на овај начин усмерити – назван *фактор преусмеравања* – одређен је засебно за релаксационе, рејлијевски расејане и комптоновски расејане фотоне, према критеријуму да *доза у једру прорачуната модификованом мултивеличинском симулацијом* (са микро снопом и моделом ћелије у ком је читав унутрашњост испуњена материјалом *MIXTURE*) треба да је једнака дози у вокселу милиметарских димензија од истог материјала (*MIXTURE*) и на истој позицији прорачунатој **референтном симулацијом** (која обухвата читав сноп и није мултивеличинска, већ у свим регионима користи јединствен скуп физичких модела, који су прорачунски мање захтевни).



**Слика 37.** Илустрација геометријског модела коришћеног у (а) референтним симулацијама и (б) модификованим мултивеличинским симулацијама.

*Референтне симулације*, са читавим фотонским снопом квадратног попречног пресека димензија  $(2 \times 2) \text{ cm}^2$ , спровођене су са истим геометријским моделом као мултивеличинске, описаним у одељку 6.3.2, с том разликом што се уместо модела ћелије са додатним слојевима, на истој позицији у тумору, налазио коцкаст воксел стране 1,4 mm, испуњен материјалом *MIXTURE* (слика 37.(а)). Дужина стране коцкастог воксела изабрана је по истом критеријуму који је у одељку 6.3.2 примењен за одређивање пречника другог додатног слоја  $d_{\text{sloj}2}$ . У овим симулацијама, транспорт фотона и електрона описан је истим скупом физичких

модела као у првом додатном слоју мултивеличинске симулације (видети одељак 6.3.4), при чему је праг за производњу и праћење секундарних фотона и електрона постављен на исту вредност као у *макроскопском региону* мултивеличинске симулације (0,7 mm), док је параметар најнижа енергија електрона постављен на вредност од 1 keV. Са овако усвојеним физичким моделима и њиховим параметрима, референтне симулације прилагођене су прорачуну дозе унутар хомогеног воксела милиметарских димензија, а истовремено начињене довољно ефикасним по питању брзине извршавања, чак и са широким фотонским снопом.

*Модификоване мултивеличинске симулације*, чији резултати су поређени са резултатима референтних симулација у циљу одређивања фактора преусмеравања, уместо наноскопског региона са дискретно моделованим AuHЧ користиле су модел ћелије у ком су и унутрашња и спољашња сфера (једно и цитоплазма) испуњени хомогеном смешом злата и воде (тј. материјалом *MIXTURE*, слика 37.(б)), док је транспорт зрачења у оваквој ћелији, у циљу израчунавања дозе са нанометарском прецизношћу, почивао на моделима придруженим физичком конструктору *G4EmLivermorePhysics*, са параметрима алгоритма прилагођеним тако да се *CH* симулације транспорта електрона што више приближе *TS* симулацијама (видети одељак 4.3.4). Материјални састав ћелије је изједначен са саставом воксела у референтним симулацијама како би резултати ова два типа симулација могли директно да се пореде. У осталим регионима – микроскопском и макроскопском – транспорт зрачења је и код модификованих мултивеличинских симулација моделован на начин описан у одељку 6.3.4.

Израчунавање фактора преусмеравања фотона изведено је у три фазе, од којих се свака односила на по један тип секундарних фотона.

У првој фази су све симулације, како мултивеличинске тако и референтне, спроведене под претпоставком да *фотони могу да доживе само фотоелектричну апсорпцију*, тј. у односу на симулације описане у одељку 6.3.4 онемогућено је позивање физичких модела имплементираних у класама *G4LivermoreRayleighModel* и *G4LivermoreComptonModel*. Кораци у оквиру прве фазе били су следећи:

- 1.а) У референтној симулацији израчуната је доза у вокселу  $D_P$ .
- 1.б) У модификованој мултивеличинској симулацији (без преусмеравања фотона) израчуната је доза у једру  $d_P$ .
- 1.в) У модификованој мултивеличинској симулацији када су *сви* релаксациони фотони наменски преусмерени ка првом додатном слоју израчуната је доза у једру  $d_{Pdir}$ .
- 1.г) Фактор преусмеравања релаксационих фотона одређен је као:

$$b_{rel} = \frac{D_P - d_P}{d_{Pdir} - d_P}. \quad (6.3.6)$$

У другој фази, симулације су спроведене под претпоставком да *фотони могу да доживе само фотоелектричну апсорпцију и Комптоново расејање*. Кораци у оквиру ове фазе били су:

- 2.а) У референтној симулацији је израчуната доза у вокселу  $D_{PC}$ .

- 2.б) У модификованој мултивеличинској симулацији, када је део релаксационих фотона одређен изразом (6.3.6) преусмерен ка првом додатном слоју, израчуната је доза у једру  $d_{PC}$ .
- 2.в) У модификованој мултивеличинској симулацији, када су сви расејани фотони и део релаксационих фотона одређен изразом (6.3.6) преусмерени ка првом додатном слоју, израчуната је доза у једру  $d_{PCdir}$ .
- 2.г) Фактор преусмеравања комптоновски расејаних фотона одређен је као:

$$b_C = \frac{D_{PC} - d_{PC}}{d_{PCdir} - d_{PC}}. \quad (6.3.7)$$

У трећој фази, симулације су спроведене под претпоставком да *фотони могу да претрпе било коју од три интеракције*. Кораци у оквиру ове фазе били су следећи:

- 3.а) У референтној симулацији је израчуната доза у вокселу  $D$ .
- 3.б) У модификованој мултивеличинској симулацији, када је део релаксационих фотона одређен изразом (6.3.6) и део Комптонових фотона одређен изразом (6.3.7) преусмерен ка првом додатном слоју, израчуната је доза у једру  $d_{PCR}$ .
- 3.в) У модификованој мултивеличинској симулацији, када су сви рејлијевски расејани фотони, део релаксационих фотона одређен изразом (6.3.6) и део Комптонових фотона одређен изразом (6.3.7) преусмерени ка првом додатном слоју, израчуната је доза у једру  $d_{PCRdir}$ .
- 3.г) Фактор преусмеравања рејлијевски расејаних фотона израчунат је као:

$$b_R = \frac{D - d_{PCR}}{d_{PCRdir} - d_{PCR}}. \quad (6.3.8)$$

С обзиром на начин на који су фактори преусмеравања дефинисани изразима (6.3.6)-(6.3.8), сваки од њих могао би да има вредност већу од 1, ако би микро сноп био довољно ужи од примењеног широког снопа. У таквом случају, утицај фотона из несимулираног дела снопа не би било могуће у потпуности надокнадити само преусмеравањем релаксационих и расејаних фотона, већ би било потребно вештачки додати фотоне микро снопу. За попречне пресеке широког и микро снопа усвојене у нумеричким експериментима спроведеним за потребе дисертације, сва три фактора преусмеравања била су мања од 1 и није било потребе да се уводе додатни фотони.

Током извршавања мултивеличинске симулације са микро снопом, корекција на утицај занемареног дела широког снопа примењивана је тако што је, непосредно након узорковања типа догађаја, за сваки релаксациони или расејан фотон сповођен упит да ли га треба преусмерити или не. У овом упиту, вредност унапред прорачунатог фактора преусмеравања за конкретан догађај ( $b_{rel}$ ,  $b_C$  или  $b_R$ ) имала је смисао вероватноће да фотон треба преусмерити, па је одлука о преусмеравању доношена по принципу узорковања вредности дискретне случајне променљиве која моделује догађај са два могућа исхода (преусмерава се или не).

### 6.3.6 Резултат симулација

За спровођење нумеричких експеримената у оквиру истраживања представљеног у овој глави коришћен је софтверски алат *GEANT4*, верзија 11.0. Симулације честичног транспорта су извршене на рачунару са процесором *AMD Ryzen™ Threadripper™ 1950X* [294] и *RAM* меморијом од 32 GB.

Резултат мултивеличинске симулације је *ROOT*<sup>5</sup> фајл у ком се чувају подаци о свим интеракцијама унутар једра. Полазећи од ових података могуће је одредити дозиметријске величине од значаја за истраживање. У оквиру прорачуна за потребе дисертације, на основу познатих позиција интеракција и енергија које су честице депоновале, прорачунаване су доза у једру  $D_{nucl}$  и радијална расподела дозе у једру  $D_{nucl}(r)$ .

Радијална расподела дозе односи се на просторну расподелу дозе у једру, којом је одређена зависност дозе од растојања  $r$  од центра једра. Доза је прорачунавана у концентричним љускама дебљине  $\Delta r = 1$  nm, чији су центри позиционирани у центру једра. За задату величину једра и дебљину љуске број љуски износи  $n = 4000$ .

Када златне наночестице нису уведене у тумор, дозу у једру ћелије  $D_0$  могуће је изједначити са дозом у вокселу прорачунатој референтном симулацијом у којој је као материјал за цео тумор (и воксел) усвојена вода, тј. *G4-WATER*, те за прорачун ове дозе нису коришћене мултивеличинске симулације. Доза  $D_0$  је, због приближно униформне структуре тумора и занемарљиве атенуације снопа на нивоу ћелије или једра, равномерно расподељена унутар једра.

### 6.3.7 Квантификација доприноса уведених златних наночестица

Са циљем тумачења радиобиолошких података развијени су модели који описују одговор биолошког система на јонизујуће зрачење. Ови модели се користе како би се полазећи од измерених или прорачунатих физичких величина (нпр. апсорбоване дозе или њене просторне расподеле) предвиделе различите радиобиолошке величине, попут релативне биолошке ефикасности, фракције преживелих ћелија и са њом скопчане криве ћелијског преживљавања (енгл. *cell survival curve*) или коефицијента повећања кисеоника (*OER* од енгл. *oxygen enhancement ratio*). У преклиничкој и клиничкој радиобиологији данас је најчешће у употреби линеарно-квадратни модел (*LQM* од енгл. *linear-quadratic model*) [323]. Уобичајена математичка формулација *LQM* успоставља везу између фракције преживелих ћелија  $S$  и дозе предате пацијенту током једне фракције зрачења  $D$ :

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (6.3.9)$$

где су  $\alpha$  и  $\beta$  параметри који описују радиосензитивност ћелије. Важно је напоменути да је *LQM*, иако се често користи, емпиријски установљена релација

<sup>5</sup>*ROOT* је објектно-оријентисан *C++* фрејмворк за обраду и анализу података, развијен у Черну, специфично дизајниран за потребе истраживања у области физике високих енергија [321, 322]. Због прилагодљивости и обимног скупа алата који садржи, *ROOT* се често користи у другим гранама физике (нпр. у нуклеарној, медицинској и астрофизици) и у различитим научним дисциплинама изван физике где постоји потреба за обрадом и анализом великих скупова података (укључујући науку о подацима, машинско учење и рачунарску биологију).

која сублимира кумулативне ефекте сложених биолошких процеса укључених у одговор на јонизујуће зрачење. *LQM* је посебно погодан за анализу радиотерапијских третмана који производе униформну расподелу дозе на макро- и субмакроскопском нивоу, за анализу више типова фотонске радиотерапије и за процену усредњеног дејства јонизујућег зрачења на ћелијско преживљавање. Како је реч о детерминистичком моделу, *LQM* занемарује стохастичку природу депоновања енергије зрачења и одговора биолошког система. Да би се превазишла ограничења *LQM*, развијени су детаљнији модели. Два истакнута и често примењивана радиобиолошка модела су микродозиметријски кинетички модел (*MKM* од енгл. *microdosimetric kinetic model*) [319, 324] и модел локалног ефекта (*LEM* од енгл. *local effect model*) [325, 326]. *MKM* користи микродозиметријске податке за оцену ћелијског одговора (типична димензија домена за прорачун дозе је од 0,5  $\mu\text{m}$  до 1  $\mu\text{m}$ ), док се *LEM* ослања на расподелу депоноване енергије на наноскопском нивоу.

Квантификација утицаја МНЧ на радиотерапијски третман, осим проценом повећања дозе апсорбоване у циљаној запремини, може да се спроведе разматрањем могућих промена у ћелијском одговору због увођења МНЧ. Применом мултивеличинске методе, како је објашњено у наставку, одређени су: фактор повећања дозе (*DEF*), радијални фактор повећања дозе (*rDEF* од енгл. *radial dose enhancement factor*), фракција преживелих ћелија (*S* од енгл. *surviving fraction*) и фактор смањења преживљавања ћелија рака (*CCSR* од енгл. *cancer cell survival reduction*).

За потребе ове студије, како је енергија испоручена једру поистовећена са потенцијално корисном енергијом испорученом током радиотерапијског третмана, фактор повећања дозе дефинисан је као однос апсорбоване дозе у једру када су златне наночестице уведене у тумор ( $D_{nucl}$ ) и када нису ( $D_0$ ), тј.

$$DEF = \frac{D_{nucl}}{D_0} \quad (6.3.10)$$

На сличан начин дефинисан је и радијални фактор повећања дозе:

$$rDEF = \frac{D_{nucl}(r)}{D_0} \quad (6.3.11)$$

За описивање биолошких ефеката фотонске радиотерапије поспешене АиНЧ употребљен је модел локалног ефекта. *LEM* је погодан за израчунавање криве ћелијског преживљавања у случају неуниформне дистрибуције дозе по осетљивој запремини ћелије (једру), ослањањем на познату или претпостављену зависност фракције преживелих ћелија од дозе у случају униформне расподеле дозе по једру [325, 327, 328]. Због немогућности да се прецизно утврди стварна осетљивост субзапремина унутар једра на јонизујуће зрачење, *LEM* претпоставља да је радиосензитивност унутар једра хомогено расподељена (тј. иста у свим деловима једра). Најопштија формулација овог модела односи се на израчунавање средњег броја леталних догађаја по ћелији  $N$ :

$$N = - \int_{V_{nucl}} \frac{\ln(S_X(D(x, y, z)))}{V_{nucl}} dV \quad (6.3.12)$$



где је  $D(x, y, z)$  расподела дозе по једру одређена у малим подзапреминама унутар једра (нанометарских димензија),  $S_X$  зависност фракције преживелих ћелија од дозе у случају униформне расподеле дозе по једру, а  $V_{nucl}$  запремина једра.

Уз претпоставку да број леталних догађаја по ћелији подлеже Поасоновој расподели, фракција преживелих ћелија  $S$ , може да се исказе као:

$$S = e^{-N} \quad (6.3.13)$$

где је  $N$  средњи број леталних догађаја по ћелији.

*LEM* у општем случају не претпоставља унапред било који конкретан модел за  $S_X$ . У овој студији је, како је иначе уобичајено, усвојен *LQM*:

$$S_X(D(x, y, z)) = e^{-\alpha D(x, y, z) + \beta D^2(x, y, z)} \quad (6.3.14)$$

Када у тумор нису уведене наночестице, доза предата једру је униформно дистрибуирана унутар једра, тј.  $D(x, y, z) = \text{const} = D_0$ . У том случају, једначине (6.3.12)-(6.3.14) се свде на једначину (6.3.9), односно *LEM* ослоњен на *LQM* се своди на *LQM*. За дозу  $D_0$  предату једру фракција преживелих ћелија  $S_0$  тада постаје:

$$S_0 = e^{-\alpha D_0 - \beta D_0^2} \quad (6.3.15)$$

Када се у тумор уведу златне наночестице на начин описан у одељку 6.3.2, нарушава се униформна расподела дозе унутар једра. Због униформног реда  $\text{AuHЧ}$  по спољашњој површини једра и занемарљиве атенуације фотонског снопа на нивоу ћелије, доза депонована у једру радијално опада од мембране једра ка његовом центру, па једначина (6.3.14) може да се запише у облику:

$$S_X(D(r)) = e^{-\alpha D(r) + \beta D^2(r)} \quad (6.3.16)$$

где је  $r$  растојање од центра једра.

Осим што утиче на расподелу дозе, присуство наночестица доводи и до промене вредности радиобиолошких параметара  $\alpha$  и  $\beta$ . Уколико се са  $\alpha_{np}$  и  $\beta_{np}$  означе параметри који описују радиосензитивност ћелије са уведеним  $\text{AuHЧ}$  и у једначину (6.3.16) уврсти радијална расподела дозе  $D(r)$  одређена у љускама дебљине  $\Delta r$ , за средњи број леталних догађаја по ћелији са уведеним  $\text{AuHЧ}$  ( $N_{np}$ ) из (6.3.12) се добија

$$N_{np} = \left( \frac{\Delta r}{R_{nucl}} \right)^3 \sum_{i=0}^{n-1} (\alpha_{np} D_i + \beta_{np} D_i^2) ((i+1)^3 - i^3) \quad (6.3.17)$$

где је  $n = 4000$  број љуски,  $D_i$  доза у  $i$ -тој љусци и  $R_{nucl}$  полупречник једра.

Како се у овој студији разматрају само физички механизми радиосензибилизације наночестицама, за потребе квантификовања биолошких ефеката радиосензибилизације могуће је усвојити да су вредности одговарајућих радиобиолошких параметара у изразима (6.3.15) и (6.3.17) идентични, односно да је  $\alpha_{np} = \alpha$  и  $\beta_{np} = \beta$ . Наиме, присуство МНЧ у тумору доводи до промене вредности радиобиолошких параметара само путем хемијских и биолошких механизма радиосензибилизације, док физички механизми (који су одговорни за покретање

хемијских и биолошких) утичу на расподелу дозе у тумору. Полазећи од усвојене претпоставке и једначине (6.3.17) добија се:

$$N_{np}^P = \left( \frac{\Delta r}{R_{nucl}} \right)^3 \sum_{i=0}^{n-1} (\alpha D_i + \beta D_i^2) ((i+1)^3 - i^3) \quad (6.3.18)$$

где горња ознака  $P$  указује да су разматрани само физички механизми радиосензибилизације. Усвојене вредности радиобиолошких параметара  $\alpha = 0,35540 \text{ Gy}^{-1}$  и  $\beta = 0,031696 \text{ Gy}^{-2}$  су преузете из базе података *PIDE 3.2* (енгл. *particle irradiation data ensemble, version 3.2*) [329]. Ови параметри су добијени фитовањем радиобиолошких параметара одређених за ћелијску линију хуманог сквамозног карцинома *SCC-61* који је био изложен карактеристичном  $X$ -зрачењу емитованом из рендгенске цеви напона 250 kVp [330].

Полазећи од познате вредности за  $N_{np}$  и израза (6.3.13), фракција преживелих ћелија када су у тумор уведене АУНЧ  $S_{np}^P$  рачуна се као

$$S_{np}^P = e^{-N_{np}^P} \quad (6.3.19)$$

Фактор смањења преживљавања ћелија рака  $CCSR^P$  дефинисан је преко  $S_{np}^P$  и  $S_0$  на следећи начин:

$$CCSR^P = \frac{S_0}{S_{np}^P} \quad (6.3.20)$$

## 6.4 Резултати и дискусија

### 6.4.1 Фактори преусмеравања фотона

Као што је описано у одељку 6.3.5, допринос упадних фотона изван микро снопа (тј. из несимулираног дела снопа) интеракцијама зрачења у једру, уведен је у *GEANT4* модел са микро снопом, кроз корекциону технику која наменски усмерава расејане и релаксационе фотоне ка првом додатном слоју. У истом одељку изложено је како су у оквиру ове технике одређени фактори преусмеравања секундарних фотона за два моноенергетска фотонска снопа коришћена у симулацијама (20 keV и 50 keV). Резултати симулација у оквиру све три фазе ове технике приказани су у табелама 10.(а) до 10.(в), при чему су:

- у табели 10.(а) приказани резултати референтних симулација,
- у табели 10.(б) приказани резултати модификованих мултивеличинских симулација без усмеравања секундарних фотона који припадају групи фотона за коју је рачунат фактор преусмеравања (релаксациони, комптоновски или рејлијевски фотони), и
- у табели 10.(в) приказани резултати модификованих мултивеличинских симулација са усмеравањем свих секундарних фотона који припадају групи фотона за коју је рачунат фактор преусмеравања.

За референтне услове озрачивања у симулацијама усвојен је случај када је  $D = 1 \text{ Gy}$ , односно када доза у вокселу милиметарских димензија позиционираном у

центар тумора прорачуната референтном симулацијом која обухвата све три фотонске интеракције износи 1 Gy. Све остале симулације спроведене су са флуksom фотонског снопа (тј. са бројем упадних фотона) који одговара овим референтним условима.

**Табела 10.** Дозе прорачунате референтним и модификованим мултивеличинским симулацијама, за референтне услове озрачивања (видети текст).

(а) Доза у вокселу одређена референтном симулацијом.

Енергија [keV]	$D_P$ [Gy]	$D_{PC}$ [Gy]	$D$ [Gy]	Релативна несигурност
20	0,95325	0,99110	1	$1 \cdot 10^{-3}$
50	0,70744	0,99702	1	$1 \cdot 10^{-3}$

(б) Доза у једру одређена модификованом мултивеличинском симулацијом када нису усмеравани секундарни фотони који припадају групи фотона за коју је прорачунаван фактор преусмеравања.

Енергија [keV]	$d_P$ [Gy]	$d_{PC}$ [Gy]	$d_{PCR}$ [Gy]	Релативна несигурност
20	0,89049	0,91205	0,95880	$1,4 \cdot 10^{-3}$
50	0,68732	0,80696	0,94818	$2 \cdot 10^{-3}$

(в) Доза у једру одређена модификованом мултивеличинском симулацијом када су усмеравани сви секундарни фотони који припадају групи фотона за коју је прорачунаван фактор преусмеравања.

Енергија [keV]	$d_{Pdir}$ [Gy]	$d_{PCdir}$ [Gy]	$d_{PCRdir}$ [Gy]	Релативна несигурност
20	0,99594	1,0157	1,0241	$1,3 \cdot 10^{-3}$
50	0,72734	1,2043	1,0099	$2 \cdot 10^{-3}$

Вредности фактора преусмеравања фотона (табела 11) израчунате су помоћу једначина (6.3.6)-(6.3.8) на основу одговарајућих података приказаних у табелама 10.(а)-10.(в). Добијене вредности свих фактора преусмеравања су мање од 1, што указује да је у анализираним случајевима утицај фотона изван микро снопа могуће у потпуности надокнадити само преусмеравањем релаксационих и расејаних фотона, без наменског (вештачког) генерисања нових фотона који би се додали у симулацију.

**Табела 11.** Вредности фактора преусмеравања фотона за два моноенергетска фотонска извора коришћена у симулацијама.

	20 [keV]	50 [keV]
$b_{rel}$	0,59523	0,50287
$b_C$	0,76300	0,47832
$b_R$	0,63117	0,83894

Зарад верификације овако израчунатих вредности фактора преусмеравања извршена је још по једна модификована мултивеличинска симулација за сваки од два коришћена фотонска снопа, са циљем прорачунавања дозе у једру. Овај пут, усмеравање релаксационих, комптоновски и рејлијевски расејаних фотона у овим

симулацијама спроведено је према претходно одређеним факторима преусмеравања приказаним у табели 11. Показана су веома мала одступања доза у једру прорачунатих оваквим модификованим мултивеличинским симулацијама од доза у вокселу на истој позицији прорачунатих референтним симулацијама: свега 0,20% и 0,16% за моноенергетске фотонске снопове енергија 20 keV и 50 keV, респективно (видети вредности у колонама  $d$  и  $D$  у табели 12). Дозе наведене у табели скалиране су сходно већ описаној претпоставци да је  $D = 1$  Gy. Значење и значај колоне  $x_{mix}$  биће објашњен у одељку 6.4.3.

**Табела 12.** Дозе прорачунате модификованим мултивеличинским симулацијама ( $d$  је доза када је спроведено усмеравање фотона и  $d_{no-dir}$  је доза када није спроведено усмеравање фотона) и референтним симулацијама, за референтне услове озрачивања (који су описани у тексту).

Енергија [keV]	$d$ [Gy]	$d_{no-dir}$ [Gy]	$D$ [Gy]	Релативна несигурност	$x_{mix} = \frac{D}{d_{no-dir}}$
20	0,99796	0,82548	1	$1,3 \cdot 10^{-3}$	1,2114
50	0,99840	0,78387	1	$2 \cdot 10^{-3}$	1,2757

Са друге стране, примећена су значајна одступања доза прорачунатих модификованим мултивеличинским симулацијама са микро снопом без разматрања утицаја упадних фотона изван микро снопа који нису експлицитно обухваћени симулацијом (тј. када није спровођено преусмеравање фотона). Дозе у једру одређене модификованим мултивеличинским симулацијама без преусмеравања фотона биле су мање за 17,3% и 21,5% него дозе у вокселу одређене референтним симулацијама (видети вредности у колонама  $d_{no-dir}$  и  $D$  у табели 12). Ови резултати такође показују да око 80% енергије депоноване у једру потиче од фотона у микро снопу, иако они чине свега  $1,2 \cdot 10^{-4}\%$  (за 20 keV), односно  $1,7 \cdot 10^{-3}\%$  (за 50 keV) од укупног броја фотона у широком снопу.

### 6.4.2 Квантитативна анализа радиотерапије поспешене златним наночестицама

Анализа утицаја AuНЧ пречника 25 nm и концентрације 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O) уведених у тумор на радиотерапијски третман за два моноенергетска фотонска снопа коришћена у симулацијама (20 keV и 50 keV) спроведена је прорачуном неколико дозиметријских и радиобиолошких величина дефинисаних у одељку 6.3.7.

Фактор повећања дозе  $DEF$  одређен је полазећи од једначине (6.3.10), уврштавањем прорачунатих вредности за дозу предату једру када су AuНЧ уведене у тумор ( $D_{nucl}$ ) и када нису ( $D_0$ ). Заједно са овим резултатима, у табели 13 представљене су вредности фактора повећања дозе прорачунате мултивеличинском симулацијом када није спроведена корекција усмеравањем релаксационих и расејаних фотона ( $DEF_{no-dir}$ ), као и вредности односа фактора повећања дозе у ова два случаја ( $x_{struct} = DEF/DEF_{no-dir}$ ). Ови резултати показују да уколико се не уврсти утицај несимулираног дела снопа у симулацију са микро снопом, за истраживане енергије упадних фотона добијају се 1,19 и 1,28 пута мање вредности фактора повећања дозе (видети колону  $x_{struct}$  у табели 13), као и исто толико пута мање вредности апсорбоване дозе у једру, јер израз за  $x_{struct}$  може да се представи и као однос апсорбоване дозе у једру прорачунате мултивеличинском

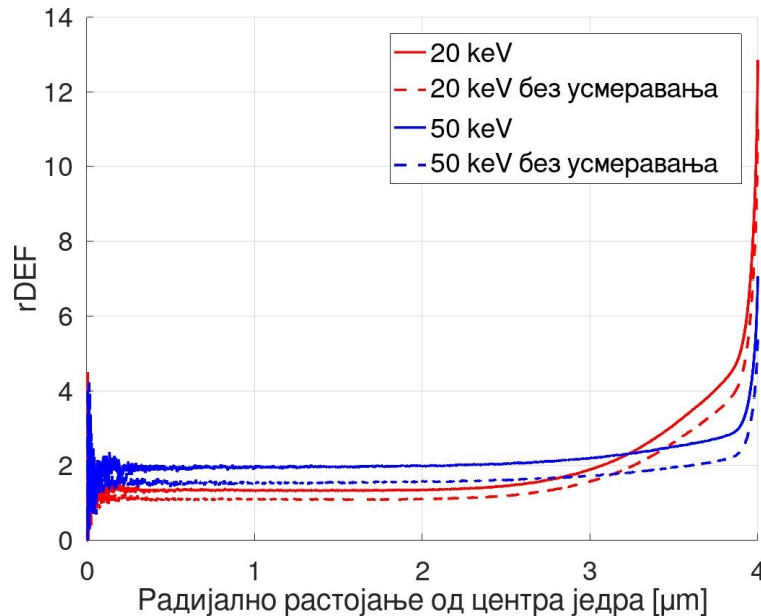
симулацијом ( $D_{nucl}$ ) и мултивеличинском симулацијом без усмеравања релаксационих и расејаних фотона ( $D_{nucl-no-dir}$ ):

$$x_{struct} = \frac{DEF}{DEF_{no-dir}} = \frac{\frac{D_{nucl}}{D_0}}{\frac{D_{nucl-no-dir}}{D_0}} = \frac{D_{nucl}}{D_{nucl-no-dir}} \quad (6.4.1)$$

**Табела 13.** Фактори повећања доза прорачунати мултивеличинским симулацијама са усмеравањем ( $DEF$ ) и без усмеравања фотона ( $DEF_{no-dir}$ ).

Енергија [keV]	$DEF$	$DEF_{no-dir}$	$x_{struct} = \frac{DEF}{DEF_{no-dir}}$
20	2,7688	2,3340	1,1863
50	2,4435	1,9089	1,2801

Графици на слици 38 приказују радијални фактор повећања дозе у једру. Вредности  $rDEF$  су одређене тако што су у једначину (6.3.11) уврштаване прорачунате вредности за радијалну расподелу дозе у једру када су АУНЧ уведене у тумор ( $D_{nucl}(r)$ ) и дозе предате вокселу (тимае и једру) када АУНЧ нису уведене у тумор ( $D_0$ ), дефинисане у одељку 6.3.6. Графици нацртани пуном линијом представљају резултате добијене мултивеличинском методом, а графици нацртани испрекиданом линијом односе се на резултате добијене мултивеличинском методом када није разматран утицај упадних фотона из несимулираног снопа (тј. није спроведено усмеравање фотона).

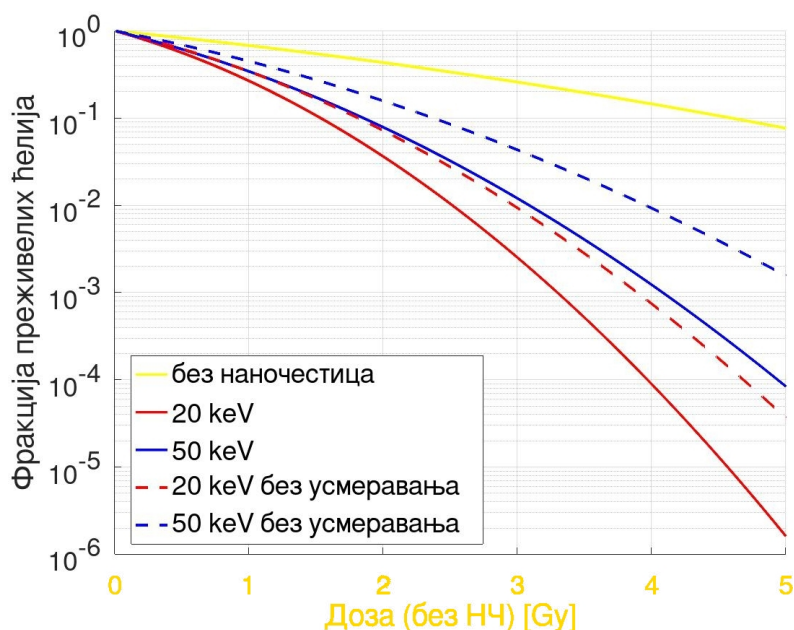


**Слика 38.** Радијални фактор повећања дозе за моноенергетске фотонске снопове од 20 keV и 50 keV, када су у тумор уведене АУНЧ пречника 25 nm и концентрације 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O).

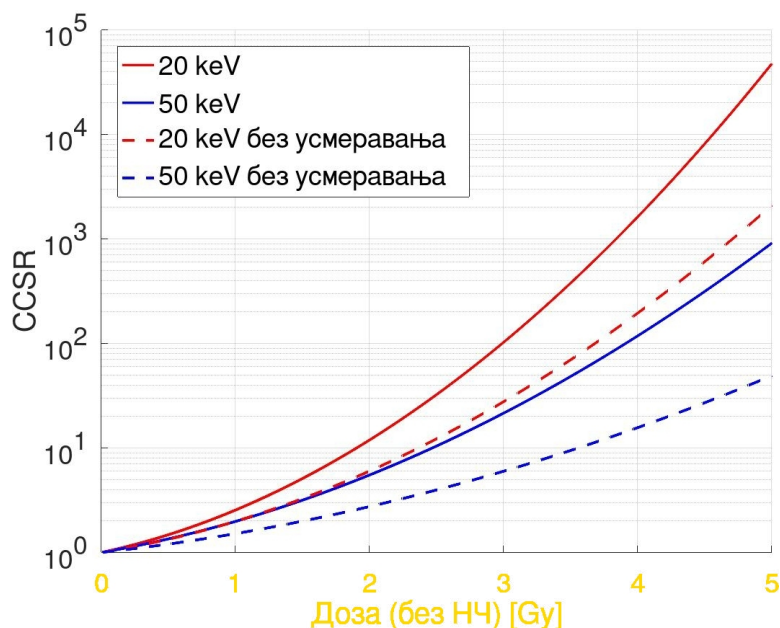
На графицима могу да се уоче два региона: регион без пораста или са благим порастом вредности  $rDEF$  (тимае и дозе) до око 3 μm од центра једра и регион значајног пораста  $rDEF$  (дозе) у остатку једра, који је најизраженији непосредно уз мембрану једра због близине уведених АУНЧ. Трендови у ова два региона

указују да је нанометарска прецизност прорачунате дозе превасходно од интереса на растојању до око  $1 \mu\text{m}$  од слоја у ком су садржане наночестице, односно између  $3 \mu\text{m}$  и  $4 \mu\text{m}$  на графику са слике 38, где профил  $rDEF$  доживљава изразите промене. У претходном истраживању Шарме и сарадника [331] и разматрањем Гуоа [26] показано је да се само у првих неколико стотина нанометара од МНЧ изложених фотонском зрачењу може очекивати неуниформно повећање дозе. Представљени резултати мултивеличинске симулације потврђују ове закључке и пружају детаљнији увид у начин промене  $rDEF$ .

Фракција преживелих ћелија у зависности од дозе испоручене једру када у тумор нису уведене наночестице одређена је применом једначине (6.3.15). За исте услове озрачивања, одређена је и фракција преживелих ћелија када су АУНЧ уведене у тумор уврштавањем излазних података мултивеличинске симулације у једначине (6.3.18) и (6.3.19) (применом  $LEM$ ). Резултати су представљени графички на слици 39 за оба примењена моноенергетска фотонска снопа. Апсциса графика на овој слици изражава вредности дозе у једру само за криву која се односи на случај без уведених АУНЧ, док су за остале криве вредности фракције преживелих ћелија на приказаним графицима израчунаване са оним бројем упадних фотона који је у случају без АУНЧ производио поједине вредности дозе назначене на апсциси. Уврштавањем ових резултата у једначину (6.3.20) одређен је фактор смањења преживљавања ћелија рака  $CCSR$  (слика 40). И на овој слици вредности дозе на апсциси односе се на случај без уведених наночестица. На сликама 39 и 40 испрекиданим линијама су приказани и резултати добијени мултивеличинском симулацијом када није разматран утицај упадних фотона из несимулираног дела снопа (изван микро снопа).



Слика 39. Фракција преживелих ћелија за моноенергетске фотонске снопове од 20 keV и 50 keV, без наночестица и када су у тумор уведене АУНЧ пречника 25 nm и концентрације  $7 \text{ (mg Au)/(g H}_2\text{O)}$ . Оса апсорбоване дозе односи се само на криву за случај без уведених наночестица (видети текст).



**Слика 40.** Фактор смањења преживљавања ћелија рака за моноенергетске фотонске снопове од 20 keV и 50 keV, када су у тумор уведене АунЧ пречника 25 nm и концентрације 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O). Вредности дозе на апсциси односе се на случај без уведених наночестица (видети текст).

### 6.4.3 Алтернативна техника корекције на несимулиран део снопа

С једне стране, мултивеличинска метода преусмеравањем једног дела релаксационих и расејаних фотона детаљно уводи утицај несимулираног дела снопа, док с друге стране ово усмеравање додатно доприноси комплексности методе и њену имплементацију чини захтевнијом. Утицај несимулираног дела снопа могуће је урачунати на једноставнији, али мање детаљан начин, увођењем коефицијента корекције дефинисаног као:

$$x_{mix} = \frac{D}{d_{no-dir}} \quad (6.4.2)$$

где су  $D$  и  $d_{no-dir}$  дефинисани у одељку 6.4.1 и наведени у табели 12.

Након што се одреди вредност овог коефицијента, кориговану вредност дозе у једру, односно радијалне расподеле дозе у једру, могуће је одредити као:

$$D_{nucl-x} = x_{mix} D_{nucl-no-dir} \quad (6.4.3)$$

и

$$D_{nucl-x}(r) = x_{mix} D_{nucl-no-dir}(r) \quad (6.4.4)$$

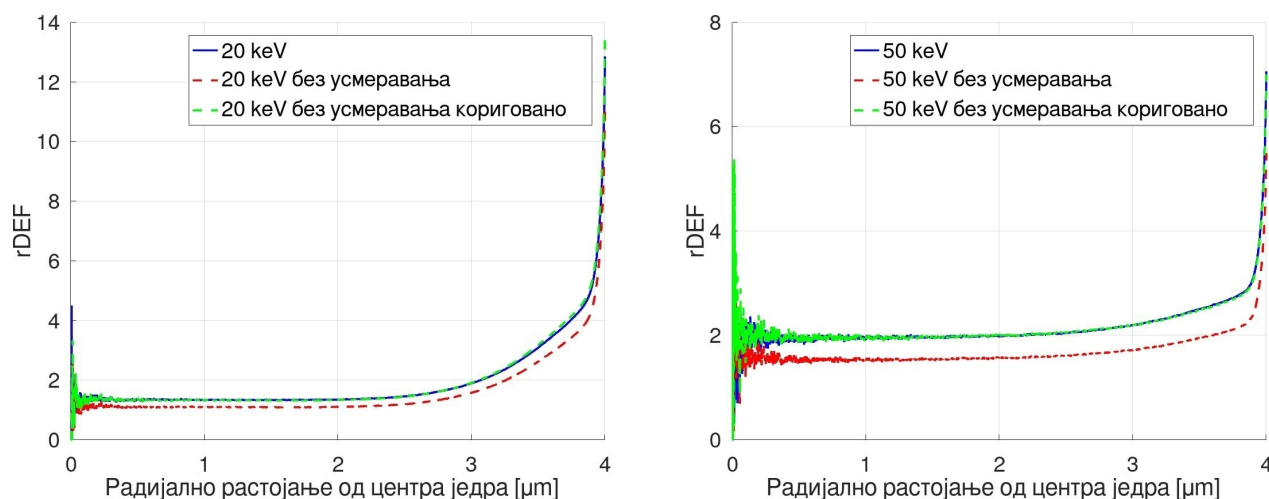
где су  $D_{nucl-no-dir}$  и  $D_{nucl-no-dir}(r)$  прорачунате мултивеличинским симулацијама без усмеравања фотона.

Резултати приказани у табелама 12 и 13 показују да су вредности коефицијента  $x_{mix}$  блиске вредностима односа  $x_{struct}$ . Кориговане вредности испитиваних дозиметријских и радиобиолошких величина прорачунатих мултивеличинским симулацијама без усмеравања фотона приказане су у табели 14 (коригован фактор повећања дозе  $DEF_{cor}$ ) и на сликама 41 (коригован радијални фактор повећања дозе), 42 (коригована фракција преживелих ћелија) и 43 (коригован фактор

смањења преживљавања ћелија рака). Приказане вредности су врло блиске вредностима добијеним мултивеличинском методом (са усмеравањем фотона), што указује на високу поузданост алтернативне технике корекције. Конкретно, на примеру примене моноенергетског фотонског снопа од 20 keV примећена су само мала одступања у резултатима између ове две технике корекције, док су на примеру примене моноенергетског фотонског снопа од 50 keV показана изузетно добра слагања, чиме се потврђује висок ниво слагања ових двеју техника.

**Табела 14.** Фактори повећања дозе прорачунати мултивеличинским симулацијама са усмеравањем фотона ( $DEF$ ), без усмеравања фотона ( $DEF_{no-dir}$ ) и без усмеравања фотона након примењене корекције ( $DEF_{cor}$ ).

Енергија [keV]	$DEF$	$DEF_{no-dir}$	$DEF_{cor}$	$DEF/DEF_{cor}$
20	2,7688	2,3340	2,8274	0,9792
50	2,4435	1,9089	2,4352	1,0034

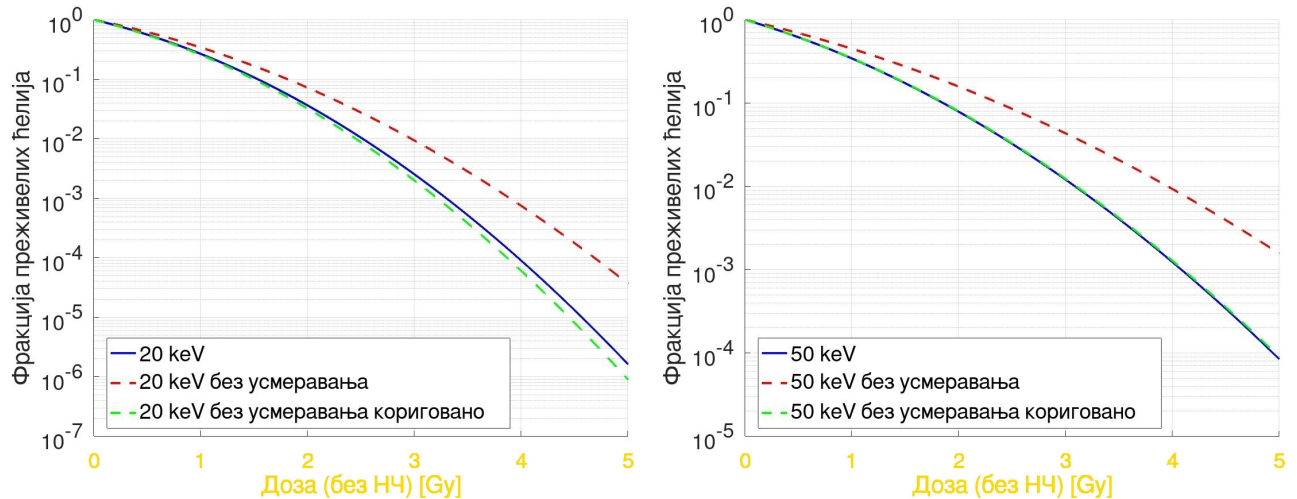


**Слика 41.** Радијални фактор повећања дозе за моноенергетске фотонске снопове од 20 keV (лево) и 50 keV (десно), када су у тумор уведене АунЧ пречника 25 nm и концентрације 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O).

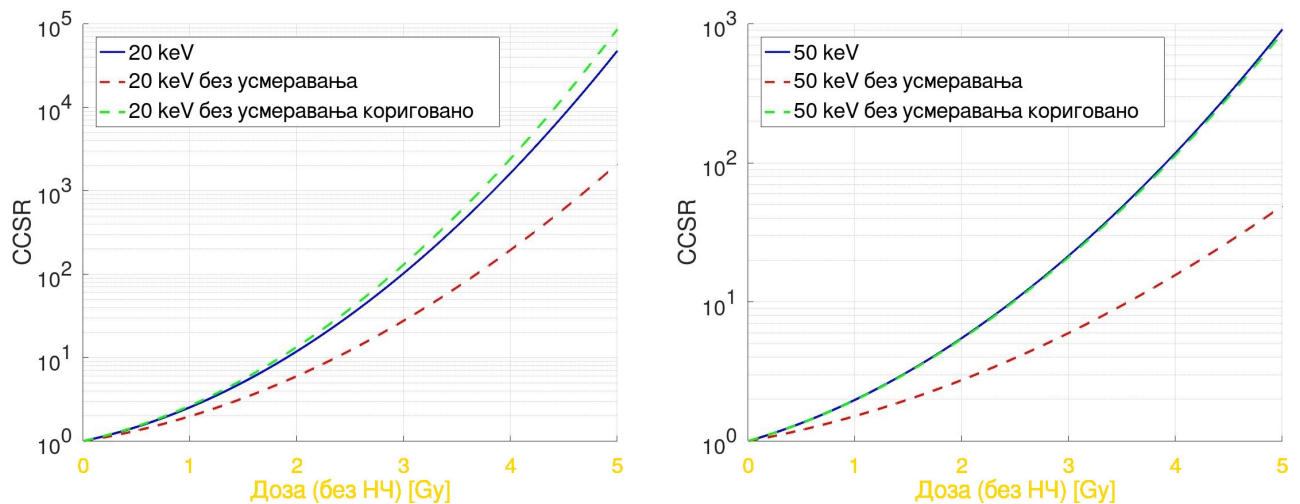
Корекција на утицај фотона из несимулираног дела снопа применом коефицијента  $x_{mix}$  не разматра утицај расејаних и релаксационих фотона на расподелу дозе у једру, као што то чини техника корекције са преусмеравањем фотона. Наиме, у мултивеличинској симулацији без усмеравања фотона до ћелије са уведеним наночестицама стижу готово искључиво примарни фотони из микро снопа (а занемарљиво мало расејаних или флуоресцентних фотона), што значи да се кориговањем прорачунате дозе помоћу  $x_{mix}$  ефективно само повећава број примарних фотона у микро снопу. И поред тога, поређењем резултата двеју корекционих техника у табели 14 и на сликама 41-43 показано је да се ова једноставнија техника корекције може користити за поуздану анализу фотонске радиотерапије поспешене МНЧ.

Блискост резултата двеју корекционих техника додатно сугерише да је за анализу дејства уведених наночестица утицај секундарних фотона знатно мање значајан од утицаја фотона примарног снопа. Наиме, насупрот алтернативној техници, техником која наменски усмерава фотоне постиже се да се доза коју



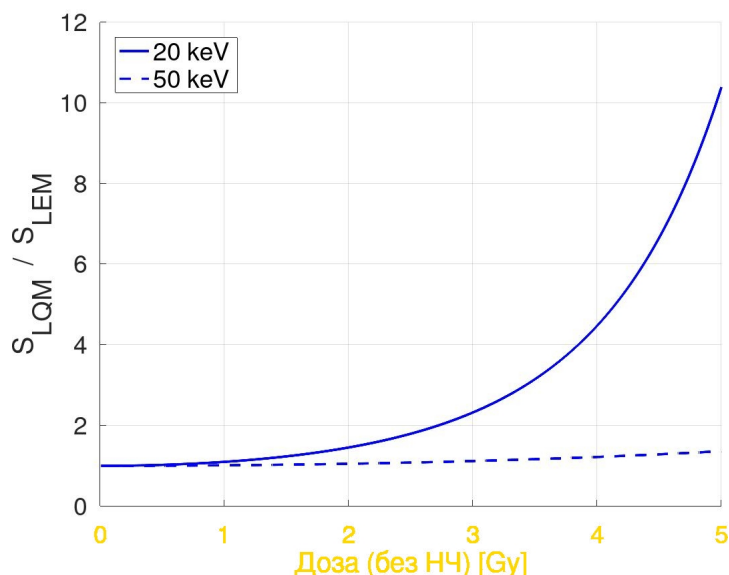


**Слика 42.** Фракција преживелих ћелија за моноенергетске фотонске снопове од 20 keV (лево) и 50 keV (десно), када су у тумор уведене AuНЧ пречника 25 nm и концентрације 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O). Вредности дозе на апсиси односе се на случај без уведених наночестица (видети текст у одељку 6.4.2).



**Слика 43.** Фактор смањења преживљавања ћелија рака за моноенергетске фотонске снопове од 20 keV и 50 keV, када су у тумор уведене AuНЧ пречника 25 nm и концентрације 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O). Вредности дозе на апсиси односе се на случај без уведених наночестица (видети текст у одељку 6.4.2).

би једру предали фотони из несимулираног дела снопа урачунава посредством преусмерених расејаних и релаксационих фотона (уместо путем ефективно додатих примарних фотона), али и поред тога нема већих разлика у коригованим вредностима дозе добијеним помоћу ове две технике. Ово даље указује на значајност нанодозиметријских прорачуна у односу на друге аспекте мултивеличинског концепта и води закључку да је за истраживане параметре радиотерапије поспешене МНЧ (тј. за усвојену дубину ћелије тумора, разматране енергије фотона, локализацију, величину и концентрацију уведених наночестица) могуће занемарити промене у енергетском спектру фотонског поља на путу до региона у ком се израчунава доза. То значи да за прорачун расподеле дозе у региону са дискретно моделованим наночестицама при произвољно задатом броју упадних фотона (тј. када расподела дозе није нормирана на унапред задату вредност) није нужно да се моделује читава област релевантна за радиотерапијски третман, већ је довољно спровести нанодозиметријске симулације у репрезентативним микроскопским или наноскопским запреминама<sup>6</sup>. Укључивање читавог снопа у симулацију неопходно је искључиво ради налажења макроскопске вредности дозе, у односу на коју се нормира расподела дозе на нанометарској скали одређена наноскопским или мултивеличинским симулацијама. Треба нагласити да су у анализираном примеру примењени моноенергетски снопови. Да би наведени закључак важио за полиенергетски примарни фотонски снап, потребно је урачунати и његово слабљење, тј. модификацију његовог спектра са дубином. Овај закључак је значајан и због тога што се већина релевантних Монте Карло студија које су трагале за оптималним карактеристикама МНЧ (међу којима су и две студије описане у главама 4 и 5) ослањала на нанодозиметријске прорачуне у микро- и наноскопским запреминама.



**Слика 44.** Поређење фракције преживелих ћелија прорачунатих применом два радиобиолошка модела ( $LEM$  и  $LQM$ ) за моноенергетске фотонске снопове од 20 keV и 50 keV, када су у тумор уведене AuНЧ пречника 25 nm и концентрације 7 (mg Au)/(g H<sub>2</sub>O). Вредности дозе на апсциси односе се на случај без уведених наночестица (видети текст у одељку 6.4.2).

<sup>6</sup>Репрезентативна запремина је мања запремина која представља део региона са уведеним наночестицама. Видети поглавље 5.3.

#### 6.4.4 Поређење $LQM$ са $LEM$

Како се модел локалног ефекта ослања на знатно захтевније нанодозиметријске прорачуне него линеарно-квадратни модел, упутно је размотрити могућност примене  $LQM$  за анализу ћелијског одговора за усвојене параметре фотонске терапије поспешене МНЧ. Фракција преживелих ћелија процењена је применом  $LQM$  и упоређена са претходно добијеним вредностима применом  $LEM$  (слика 44). Резултати показују да  $LQM$  значајно одступа у односу на  $LEM$  у процени фракције преживелих ћелија (тима и у процени фактора смањења преживљавања ћелија рака). Конкретно,  $LQM$  је преценио број преживелих ћелија рака за више од 10 пута када је коришћен моноенергетски сноп од 20 keV и за 36% када је коришћен сноп од 50 keV.

### 6.5 Закључак

Мултивеличинска Монте Карло метода описана у овој глави обједињује и надограђује технике изложене у претходим главама дисертације. Представљање наночестица уведених у ћелију у виду дискретних ентитета и нанодозиметријски прорачуни које овакав геометријски модел омогућава изузетно су захтевни у погледу времена извршавања симулација и/или неопходних рачунарских ресурса, те су стога типично ограничени на регију нанометарских или микрометарских димензија. Развијен мултивеличински приступ обезбеђује да симулацијом буде обухваћена читава област од значаја за радиотерапијски третман, чије размере се типично мере центиметрима, а да се притом добију резултати високе статистичке поузданости који су веродостојни са становишта физичких аспеката депоновања енергије зрачења, чак и на нанометарској скали. Ово је постигнуто тако што су у различитим регионима геометријског модела за опис интеракција зрачења коришћени физички модели различите сложености, прилагођени материјалном саставу, структуралној представи и улози коју сваки од региона има у одређивању просторне расподеле апсорбоване дозе на субћелијском нивоу у присуству наночестица.

Додатну специфичност, укључену у мултивеличинску методу у циљу ефикаснијег извршавања симулација, чини свођење фотонског снопа реалистичних димензија, какав се среће у клиничкој радиотерапији, на сноп широк свега неколико десетина микрометара. Како би метода задржала егзактност, уведене су и верификоване две технике корекције симулације на утицај ширег снопа. У једној од ових техника, која је детаљнија са становишта физичког моделовања, али и прорачунски захтевнија, корекција на несимулирани део снопа постиже се преусмеравањем расејаних и релаксационих фотона. Друга, једноставнија и мање детаљна техника спроводи скалирање резултата кроз ефективно повећање броја примарних фотона у уском снопу. Док су се обе технике показале успешним у кориговању резултата симулација, поређење њихових резултата показало је минималне разлике, што води закључку од општег значаја: у условима под којим су спроведени нумерички експерименти изложени у овој глави, нанодозиметријски прорачуни у региону са дискретно моделованим наночестицама испостављају се као једини релевантни сегмент развијеног мултивеличинског модела.

Описана мултивеличинска метода демонстрирана је на примеру третирања

површинског рака коже спољашњим фотонским снопом, уз претпоставку да су сферне наночестице злата везане за мембрану једра ћелија канцера. На основу расподела депоноване енергије зрачења добијених из симулација при различитим условима озрачивања, уз усвајање *LQM* или *LEM* модела радиобиолошког одзива, израчунате су вредности неколико физичких и биолошких показатеља утицаја увођења наночестица у ћелије рака. Поређењем резултата добијених за ћелије са и без уведених наночестица потврђен је бољи терапијски учинак када су МНЧ присутне у ћелијама. Захваљујући прецизности и обухватности мултивеличинске методе, која детаљно моделује све релевантне физичке појаве – од макроскопских модификација фотонског снопа до неуниформних расподела дозе на нанометарској скали – резултати добијени овом методом пружају поузданији увид у ефикасност увођења МНЧ у ћелије рака у циљу поспешивања фотонске радиотерапије.

## Глава 7

### Закључак

У оквиру дисертације развијене су три нумеричке методе за испитивање радиосензибилизујућег потенцијала металних наночестица у фотонској радиотерапији. Развијене методе засноване на Монте Карло симулацијама транспорта јонизујућег зрачења и микроскопским пресецима за физичке интеракције обезбеђују детаљне информације о интеракцијама примарног и секундарног зрачења са ткивом и уведеним наночестицама, омогућавајући прецизно одређивање просторне расподеле депоноване енергије на различитим просторним скалама, укључујући и расподеле дозе у релевантним ћелијским компонентама. Највећа пажња у оквиру ових метода посвећена је нанодозиметријским симулацијама, најзначајнијем аспекту мултивеличинског дозиметријског концепта.

За сваку методу посебно, дизајнирани и спроведени су нумерички експерименти прилагођени специфичним проблемима у домену анализе фотонске радиотерапије поспешене металним наночестицама са циљем испитивања и квантификовања радијационих ефеката. Развијене методе и најважнији резултати и закључци истраживања представљени су у главама 4, 5 и 6. Ови закључци су сумирани у наставку.

Израчунавањем коефицијента корекције  $r$  за три врсте МНЧ (Au, Ag и Pt) и три брахитерапијска извора ( $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{Cs}$ ) кориговане су вредности фактора повећања дозе  $DEF$  добијене помоћу симулација са хомогенизованом репрезентацијом регије са уведеним МНЧ. Израчунате вредности овог мултипликативног коефицијента корекције су мање од јединице за све испитане концентрације и величине МНЧ, што потврђује да су вредности  $DEF$  добијене у симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом прецењене, те да је код анализе фотонске брахитерапије поспешене МНЧ потребно размотрити процесе депоновања енергије зрачења унутар самих наночестица. Део депоноване енергије изгубљен у МНЧ генерално расте са повећањем величине или концентрације МНЧ, што резултира падом вредности коефицијента корекције  $r$ . Уочени су неки значајни изузеци од овог тренда, какав је за мале МНЧ, за које  $r$  прво опада, али затим расте при вишим концентрацијама наночестица, када се енергија фотона депонована унутар МНЧ компензује повећањем укупног броја фотонских интеракција и секундарних електрона. За мале AgНЧ приметна је већа корекција када се као извор користи  $^{125}\text{I}$  него  $^{131}\text{Cs}$ , док супротно важи за веће AgНЧ. Најмања корекција у целини (са вредностима  $r$  близу јединице) примећена је за AgНЧ и извор  $^{103}\text{Pd}$ , док је највећа корекција (са најнижим вредностима  $r$ ) пронађена за Au и

Pt наночестице када је као извор коришћен  $^{103}\text{Pd}$ .

Помоћу нанодозиметријских симулација у микроскопским репрезентативним запреминама испитана је ефикасност различито обликованих или локализованих АунЧ у погледу повећања дозе и могућности постизања жељене унутарћелијске расподеле депоноване енергије. Новина у примењеним симулационим моделима је у томе што наглашавају утицај облика и локализације наночестица на расподелу депоноване енергије зрачења, чиме је омогућено да се упореди ефикасност различито обликованих или локализованих АунЧ независно од других тестираних фактора утицаја, али ипак у спрези са њима. Поводом утицаја облика наночестица, на основу резултата симулација закључено је следеће:

- Облици са мањом средњом праволинијском путањом (тетивом) обезбеђују да већа енергија зрачења буде предата околној материји, при свим анализираним енергијама упадног фотонског снопа и свим испитаним величинама и концентрацијама АунЧ. Од три испитивана облика, наноплоче би биле најбољи, док би наносфере биле најлошији избор у погледу ове потенцијално корисне депоноване енергије.
- Потреба за специфичним обликовањем наночестица у погледу дозе предате околној запремини смањује се с порастом енергије фотона или са смањењем величине или концентрације наночестица. Правилним обликовањем АунЧ могуће је повећати искористиву фракцију депоноване енергије до 19%.

Поводом утицаја локализације наночестица, на основу резултата симулација закључено је следеће:

- Погодном унутарћелијском локализацијом наночестица може да се обезбеди ефикасно депоновање енергије у једру. У том погледу МНЧ су најефикасније локализоване уколико су уведене само унутар једра, док према очекивању њихова ефикасност опада с повећањем растојања од једра. Највећа примећена добит у односу на две тзв. „удаљене” локализације износи 1200%.
- Значај селективног унутарћелијског локализовања МНЧ у погледу енергије која се предаје једру опада с повећањем енергије фотонског снопа и оно постаје готово ирелевантно при енергијама изнад 150 keV. Изузетак од овог тренда за АунЧ примећен је при енергији фотона 81 keV, како је енергија *K* љуске злата 80,7 keV.
- С порастом концентрације наночестица расте и значај селективног унутарћелијског локализовања МНЧ.
- За АунЧ локализоване унутар једра или причвршћене на његовој мембрани, фракција депоноване енергије у једру  $\delta_{nucleus}^i$  се смањује с повећањем величине наночестица због самоапсорпције енергије зрачења унутар самих АунЧ. За све друге локализације, величина наночестица има незнатан или нема утицај на вредност  $\delta_{nucleus}^i$ .
- За локализације са већом локалном концентрацијом наночестица, већи део енергије зрачења остаје у самим АунЧ. Међутим, утицај блиског позиционирања АунЧ је веома мали у већини испитаних случајева.

---

С обзиром да је показано да и облик наночестица и њихова унутарћелијска локализација утичу на ефикасност депоновања енергије само при енергијама фотона до  $\sim 100$  keV, будуће студије ове врсте могу се фокусирати само на овај енергетски опсег. Ово би требало да снизи захтеве за рачунарским ресурсима, посебно имајући у виду да је за добијање резултата симулације са прихватљивим нивоом поузданости при већим енергијама фотона потребно много више времена за рачунарску обраду.

Мултивеличинска Монте Карло метода описана у глави 6 омогућава детаљну симулацију депоновања енергије зрачења у ћелијама са дискретно моделованим МНЧ, превазилазећи ограничења ранијих приступа. Користећи физичке моделе транспорта зрачења различите сложености, прилагођене материјалном саставу, структуралној представи и улози коју сваки од региона геометријског модела има у одређивању просторне расподеле апсорбоване дозе у присуству наночестица, ова метода омогућава да симулацијом буде обухваћена читава област од значаја за радиотерапијски третман, обезбеђујући резултате високе статистичке поузданости чак и на нанометарској скали. Додатну специфичност, укључену у мултивеличинску методу у циљу ефикаснијег извршавања симулација, чини свођење фотонског снопа реалистичних димензија, какав се среће у клиничкој радиотерапији, на сноп широк свега неколико десетина микрометара уз увођење корекција које чине ово свођење могућим. Демонстрацијом методе на примеру третмана површинског рака коже спољашњим фотонским снопом (20 keV или 50 keV): 1) изведен је закључак од општег значаја, да су у задатим условима нанодозиметријски прорачуни у региону са дискретно моделованим наночестицама једини релевантни сегмент развијеног мултивеличинског модела и 2) потврђен је бољи терапијски учинак када су AuНЧ присутне у ћелијама.

Развијене симулационе Монте Карло методе за прорачун дозиметријских величина омогућавају да се истражи утицај типа и карактера физичких процеса депоновања енергије зрачења на просторну расподелу апсорбоване дозе у ткивима, као и на потоње фазе радиосензибилизације тумора металним наночестицама (хемијску и биолошку). Ове методе могу допринети идентификовању оптималних особина МНЧ и примењених фотонских поља са становишта повећања терапеутског односа и повољног исхода радиотерапије. Резултати и закључци представљени у дисертацији добијени применом развијених метода могу да послуже као смернице у процесу израде МНЧ намењених за употребу у фотонској радиотерапији. Они могу да укажу на кораке који су оправдани и вредни предузимања током пројектовања и модификовања својстава наночестица, тј. њиховог састава, величине, облика и специфичности везивања, тако да се фаворизује испорука енергије зрачења радиосензитивним туморским компонентама (првенствено једру). Додатни значај ових метода огледа се у могућности креирања библиотеке корекционих фактора, којим се квантификује апсорпција зрачења унутар наночестица и помоћу којих се врши поправка вредности фактора повећања дозе прорачунатих симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом, за широк спектар параметара који се односе на особине и расподелу МНЧ и услове излагања зрачењу. Формирана база корекционих фактора би при будућим проценама доприноса увођења МНЧ повећању дозе предате тумору могла да замени рачунарски захтевне МК симулације са структурираном репрезентацијом наночестица,

што би довело до уштеде рачунарских ресурса и учинило преклиничка испитивања за специфичне терапијске сценарије ефикаснијим.



# Литература

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021. [Online]. Available: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
- [2] F. Bray, M. Laversanne, E. Weiderpass, and I. Soerjomataram, “The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide,” *Cancer*, vol. 127, no. 16, pp. 3029–3030, Aug. 2021. [Online]. Available: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33587>
- [3] R. zavod za statistiku Srbije, “Vitalni događaji, 2020,” Tech. Rep., 2021. [Online]. Available: <https://publikacije.stat.gov.rs/G2021/Pdf/G20211180.pdf>
- [4] S. I. Hajdu, “A note from history: Landmarks in history of cancer, part 4: A Note From History,” *Cancer*, vol. 118, no. 20, pp. 4914–4928, Oct. 2012. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27509>
- [5] P. P. Connell and S. Hellman, “Advances in Radiotherapy and Implications for the Next Century: A Historical Perspective,” *Cancer Research*, vol. 69, no. 2, pp. 383–392, Jan. 2009. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/69/2/383/550073/Advances-in-Radiotherapy-and-Implications-for-the>
- [6] G. Kemikler, “History of Brachytherapy,” *Turkish Journal of Oncology*, 2019. [Online]. Available: [http://onkder.org/pdf/pdf\\_TOD\\_1053.pdf](http://onkder.org/pdf/pdf_TOD_1053.pdf)
- [7] H. Svensson and T. Landberg, “Neutron Therapy—The Historical Background,” *Acta Oncologica*, vol. 33, no. 3, pp. 227–231, Jan. 1994. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02841869409098412>
- [8] K. R. Hogstrom and P. R. Almond, “Review of electron beam therapy physics,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, no. 13, pp. R455–R489, Jul. 2006. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/51/13/R25>
- [9] X. Tian, K. Liu, Y. Hou, J. Cheng, and J. Zhang, “The evolution of proton beam therapy: Current and future status (Review),” *Molecular and Clinical Oncology*, Nov. 2017. [Online]. Available: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2017.1499>
- [10] O. Jäkel, G. Kraft, and C. P. Karger, “The history of ion beam therapy in Germany,” *Zeitschrift für Medizinische Physik*, vol. 32, no. 1, pp. 6–22, Feb. 2022. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939388921001082>

- [11] J. R. Castro, W. M. Saunders, C. A. Tobias, G. T. Chen, S. Curtis, J. T. Lyman, J. Michael Collier, S. Pitluck, K. A. Woodruff, E. A. Blakely, T. Tenforde, D. Char, T. L. Phillips, and E. L. Alpen, "Treatment of cancer with heavy charged particles," *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, vol. 8, no. 12, pp. 2191–2198, Dec. 1982. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0360301682905697>
- [12] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, and K.-W. Yeoh, "Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions," *International Journal of Medical Sciences*, vol. 9, no. 3, pp. 193–199, 2012. [Online]. Available: <http://www.medsci.org/v09p0193.htm>
- [13] "Particle Radiotherapy: An Introduction," in *Particle Radiotherapy*, A. K. Rath and N. Sahoo, Eds. New Delhi: Springer India, 2016. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-81-322-2622-2>
- [14] S. D. Steichen, M. Caldorera-Moore, and N. A. Peppas, "A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 48, no. 3, pp. 416–427, Feb. 2013. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098712004782>
- [15] A. M. Grumezescu and A. Ficai, Eds., *Nanostructures for Cancer Therapy*, 1st ed. Elsevier, Apr. 2017.
- [16] J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz, "The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, no. 18, pp. N309–N315, Sep. 2004. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/49/18/N03>
- [17] R. Abdul Rashid, S. Zainal Abidin, M. A. Khairil Anuar, T. Tominaga, H. Akasaka, R. Sasaki, K. Kie, K. Abdul Razak, B. T. Pham, B. S. Hawke, M.-A. Carmichael, M. Geso, and W. N. Rahman, "Radiosensitization effects and ROS generation by high Z metallic nanoparticles on human colon carcinoma cell (HCT116) irradiated under 150 MeV proton beam," *OpenNano*, vol. 4, p. 100027, 2019. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235295201830063X>
- [18] S. Rosa, C. Connolly, G. Schettino, K. T. Butterworth, and K. M. Prise, "Biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization," *Cancer Nanotechnology*, vol. 8, no. 1, p. 2, Dec. 2017. [Online]. Available: <https://cancer-nano.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12645-017-0026-0>
- [19] D. Howard, S. Sebastian, Q. V.-C. Le, B. Thierry, and I. Kempson, "Chemical Mechanisms of Nanoparticle Radiosensitization and Radioprotection: A Review of Structure-Function Relationships Influencing Reactive Oxygen Species," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 2, p. 579, Jan. 2020. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/2/579>
- [20] S. H. Cho, "Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, no. 15, pp. N163–N173, Aug. 2005. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/50/15/N01>

- 
- [21] E. Taha, F. Djouider, and E. Banoqitah, “Monte Carlo simulation of dose enhancement due to silver nanoparticles implantation in brain tumor brachytherapy using a digital phantom,” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 156, pp. 15–21, Mar. 2019. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X18304109>
- [22] M. K. K. Leung, J. C. L. Chow, B. D. Chithrani, M. J. G. Lee, B. Oms, and D. A. Jaffray, “Irradiation of gold nanoparticles by x-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electrons production,” *Medical Physics*, vol. 38, no. 2, pp. 624–631, Feb. 2011. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.3539623>
- [23] B. Koger and C. Kirkby, “A method for converting dose-to-medium to dose-to-tissue in Monte Carlo studies of gold nanoparticle-enhanced radiotherapy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 61, no. 5, pp. 2014–2024, Mar. 2016. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/61/5/2014>
- [24] F. S. Rasouli and S. F. Masoudi, “Monte Carlo investigation of the effect of gold nanoparticles’ distribution on cellular dose enhancement,” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 158, pp. 6–12, May 2019. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X1831020X>
- [25] K. T. Butterworth, S. J. McMahon, F. J. Currell, and K. M. Prise, “Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization,” *Nanoscale*, vol. 4, no. 16, p. 4830, 2012. [Online]. Available: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c2nr31227a>
- [26] T. Guo, “Physical Enhancement of the Effectiveness of X-Ray Irradiation,” in *X-ray Nanochemistry*. Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 23–116, series Title: Nanostructure Science and Technology. [Online]. Available: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-78004-7\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-78004-7_2)
- [27] F. Moradi, K. Rezaee Ebrahim Saraee, S. Abdul Sani, and D. Bradley, “Metallic nanoparticle radiosensitization: The role of Monte Carlo simulations towards progress,” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 180, p. 109294, Mar. 2021. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X20313864>
- [28] P. Zygmanski and E. Sajo, “Nanoscale radiation transport and clinical beam modeling for gold nanoparticle dose enhanced radiotherapy (GNPT) using X-rays,” *The British Journal of Radiology*, vol. 89, no. 1059, p. 20150200, Mar. 2016. [Online]. Available: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20150200>
- [29] M. P. Martinov and R. M. Thomson, “Heterogeneous multiscale Monte Carlo simulations for gold nanoparticle radiosensitization,” *Medical Physics*, vol. 44, no. 2, pp. 644–653, Feb. 2017. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.12061>
- [30] W. Li, W. Hofmann, and W. Friedland, “Microdosimetry and nanodosimetry for internal emitters,” *Radiation Measurements*, vol. 115, pp. 29–42, Aug. 2018. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350448718300301>

- [31] E. Engels, S. Bakr, D. Bolst, D. Sakata, N. Li, P. Lazarakis, S. J. McMahon, V. Ivanchenko, A. B. Rosenfeld, S. Incerti, I. Kyriakou, D. Emfietzoglou, M. L. F. Lerch, M. Tehei, S. Corde, and S. Guatelli, “Advances in modelling gold nanoparticle radiosensitization using new Geant4-DNA physics models,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 65, no. 22, p. 225017, Nov. 2020. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/abb7c2>
- [32] S. Milutinović and M. Vujisić, “Simulation-based correction of dose enhancement factor values in photon brachytherapy with metal nanoparticle targeting,” *Nuclear Science and Techniques*, vol. 31, no. 11, p. 114, Nov. 2020. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/s41365-020-00820-8>
- [33] S. Milutinović, M. Pandurović, and M. Vujisić, “Influence of Gold Nanoparticle Shape and Single-Cell Localization on Energy Deposition Efficiency and Irradiation Specificity in Photon Radiotherapy,” *Nanomaterials and Nanotechnology*, vol. 2023, pp. 1–18, Aug. 2023. [Online]. Available: <https://www.hindawi.com/journals/nax/2023/9841614/>
- [34] M. Schwab, “Cancer,” in *Encyclopedia of Cancer*, M. Schwab, Ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016, pp. 1–4. [Online]. Available: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-27841-9\\_796-5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-27841-9_796-5)
- [35] I. Soerjomataram and F. Bray, “Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070,” *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 18, no. 10, pp. 663–672, Oct. 2021. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00514-z>
- [36] E. Kübler-Ross and I. B. M.D., *On Death and Dying: What the Dying Have to Teach Doctors, Nurses, Clergy and Their Own Families*, reissue edition ed. New York: Scribner, Aug. 2014.
- [37] M. Koster and J. Bergsma, “Problems and coping behaviour of facial cancer patients,” *Social Science & Medicine*, vol. 30, no. 5, pp. 569–578, Jan. 1990. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/027795369090155L>
- [38] M. Van Den Beuken-van Everdingen, J. De Rijke, A. Kessels, H. Schouten, M. Van Kleef, and J. Patijn, “Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years,” *Annals of Oncology*, vol. 18, no. 9, pp. 1437–1449, Sep. 2007. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421741>
- [39] U. Stenberg, C. M. Ruland, and C. Miaskowski, “Review of the literature on the effects of caring for a patient with cancer: Effects of caring for a cancer patient,” *Psycho-Oncology*, vol. 19, no. 10, pp. 1013–1025, Oct. 2010. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.1670>
- [40] C. Vrinten, L. M. McGregor, M. Heinrich, C. Von Wagner, J. Waller, J. Wardle, and G. B. Black, “What do people fear about cancer? A systematic review and meta-synthesis of cancer fears in the general population,” *Psycho-Oncology*, vol. 26, no. 8, pp. 1070–1079, Aug. 2017. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.4287>

- 
- [41] A. Shrestha, C. Martin, M. Burton, S. Walters, K. Collins, and L. Wyld, “Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review,” *Psycho-Oncology*, vol. 28, no. 7, pp. 1367–1380, Jul. 2019. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.5054>
- [42] Y. Fang, C. Hung, J. Chan, S. Huang, and Y. Lee, “Meta-analysis: Exercise intervention for sleep problems in cancer patients,” *European Journal of Cancer Care*, vol. 28, no. 5, Sep. 2019. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ecc.13131>
- [43] P. Anand, A. B. Kunnumakara, C. Sundaram, K. B. Harikumar, S. T. Tharakan, O. S. Lai, B. Sung, and B. B. Aggarwal, “Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes,” *Pharmaceutical Research*, vol. 25, no. 9, pp. 2097–2116, Sep. 2008. [Online]. Available: <https://link.springer.com/10.1007/s11095-008-9661-9>
- [44] G. Ferone, P. Krimpenfort, and A. Berns, “Animal Models of Cancer: What We Can Learn From Mice,” in *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, 2018, p. B9780128012383651036. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383651036>
- [45] R. Thompson, G. Mitrou, S. Brown, E. Almond, I. Bandurek, N. Brockton, M. Kälfors, D. McGinley-Gieser, B. Sinclair, L. Meincke, M. Wiseman, and K. Allen, “Major new review of global evidence on diet, nutrition and physical activity: A blueprint to reduce cancer risk,” *Nutrition Bulletin*, vol. 43, no. 3, pp. 269–283, Sep. 2018. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nbu.12345>
- [46] T. Aguado, A. Aitio, T. Armstrong, A. Brands, A. Capron, Z. Carr, F. Cutts, P. Dhavan, J. Epping-Jordan, K. Irwin, I. Ivanov, and I. Keller, *Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 2: Prevention*. Geneva: World Health Organization, 2007. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195368/>
- [47] D. Crosby, S. Bhatia, K. M. Brindle, L. M. Coussens, C. Dive, M. Emberton, S. Esener, R. C. Fitzgerald, S. S. Gambhir, P. Kuhn, T. R. Rebbeck, and S. Balasubramanian, “Early detection of cancer,” *Science*, vol. 375, no. 6586, p. eaay9040, Mar. 2022. [Online]. Available: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aay9040>
- [48] S. I. Hajdu, “A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1,” *Cancer*, vol. 117, no. 5, pp. 1097–1102, Mar. 2011. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25553>
- [49] S. I. Hajdu and F. Darvishian, “A note from history: Landmarks in history of cancer, part 5: Landmarks in History of Cancer, Part 5,” *Cancer*, vol. 119, no. 8, pp. 1450–1466, Apr. 2013. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27889>
- [50] L. A. Loeb and C. C. Harris, “Advances in Chemical Carcinogenesis: A Historical Review and Prospective,” *Cancer Research*, vol. 68, no. 17, pp. 6863–6872, Sep. 2008. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/17/6863/540775/Advances-in-Chemical-Carcinogenesis-A-Historical>

- [51] R. T. Javier and J. S. Butel, “The History of Tumor Virology,” *Cancer Research*, vol. 68, no. 19, pp. 7693–7706, Oct. 2008. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/19/7693/541263/The-History-of-Tumor-Virology>
- [52] V. T. DeVita and E. Chu, “A History of Cancer Chemotherapy,” *Cancer Research*, vol. 68, no. 21, pp. 8643–8653, Nov. 2008. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/21/8643/541799/A-History-of-Cancer-Chemotherapy>
- [53] B. Fisher, “Biological Research in the Evolution of Cancer Surgery: A Personal Perspective,” *Cancer Research*, vol. 68, no. 24, pp. 10 007–10 020, Dec. 2008. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/24/10007/541759/Biological-Research-in-the-Evolution-of-Cancer>
- [54] V. C. Jordan, “A Century of Deciphering the Control Mechanisms of Sex Steroid Action in Breast and Prostate Cancer: The Origins of Targeted Therapy and Chemoprevention,” *Cancer Research*, vol. 69, no. 4, pp. 1243–1254, Feb. 2009. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/69/4/1243/552836/A-Century-of-Deciphering-the-Control-Mechanisms-of>
- [55] P. Greenwald and B. K. Dunn, “Landmarks in the History of Cancer Epidemiology,” *Cancer Research*, vol. 69, no. 6, pp. 2151–2162, Mar. 2009. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/69/6/2151/552941/Landmarks-in-the-History-of-Cancer-Epidemiology>
- [56] S. M. Lippman and E. T. Hawk, “Cancer Prevention: From 1727 to Milestones of the Past 100 Years,” *Cancer Research*, vol. 69, no. 13, pp. 5269–5284, Jul. 2009. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/69/13/5269/549769/Cancer-Prevention-From-1727-to-Milestones-of-the>
- [57] J. E. Talmadge and I. J. Fidler, “AACR Centennial Series: The Biology of Cancer Metastasis: Historical Perspective,” *Cancer Research*, vol. 70, no. 14, pp. 5649–5669, Jul. 2010. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/14/5649/559515/AACR-Centennial-Series-The-Biology-of-Cancer>
- [58] E. M. Knavel and C. L. Brace, “Tumor Ablation: Common Modalities and General Practices,” *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, vol. 16, no. 4, pp. 192–200, Dec. 2013. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089251613000632>
- [59] K. Kwak, B. Yu, R. J. Lewandowski, and D.-H. Kim, “Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation,” *Theranostics*, vol. 12, no. 5, pp. 2175–2204, 2022. [Online]. Available: <https://www.thno.org/v12p2175.htm>
- [60] F. Lopes-Coelho, F. Martins, S. A. Pereira, and J. Serpa, “Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 7, p. 3765, Apr. 2021. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/7/3765>
- [61] D. Kobelt, J. Pahle, and W. Walther, “A Brief Introduction to Current Cancer Gene Therapy,” in *Gene Therapy of Cancer*, W. Walther, Ed. New York, NY: Springer

- 
- US, 2022, vol. 2521, pp. 1–21, series Title: Methods in Molecular Biology. [Online]. Available: [https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-2441-8\\_1](https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-2441-8_1)
- [62] F. Uddin, C. M. Rudin, and T. Sen, “CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future,” *Frontiers in Oncology*, vol. 10, p. 1387, Aug. 2020. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01387/full>
- [63] K. Esfahani, L. Roudaia, N. Buhlaiga, S. Del Rincon, N. Papneja, and W. Miller, “A Review of Cancer Immunotherapy: From the Past, to the Present, to the Future,” *Current Oncology*, vol. 27, no. 12, pp. 87–97, Apr. 2020. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1718-7729/27/12/5223>
- [64] T. Helmberger, “The evolution of interventional oncology in the 21st century,” *The British Journal of Radiology*, vol. 93, no. 1113, p. 20200112, Sep. 2020. [Online]. Available: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20200112>
- [65] B. D’Amore, S. Smolinski-Zhao, D. Daye, and R. N. Uppot, “Role of Machine Learning and Artificial Intelligence in Interventional Oncology,” *Current Oncology Reports*, vol. 23, no. 6, p. 70, Jun. 2021. [Online]. Available: <https://link.springer.com/10.1007/s11912-021-01054-6>
- [66] E. A. Copelan, “Hematopoietic Stem-Cell Transplantation,” *New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 17, pp. 1813–1826, Apr. 2006. [Online]. Available: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra052638>
- [67] R. J. Jones and S. A. Armstrong, “Cancer Stem Cells in Hematopoietic Malignancies,” *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 14, no. 1, pp. 12–16, Jan. 2008. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879107005423>
- [68] Z. Wang, H. Peng, W. Shi, L. Gan, L. Zhong, J. He, L. Xie, P. Wu, Y. Zhao, Z. Deng, H. Tang, and Y. Huang, “Application of photodynamic therapy in cancer: challenges and advancements,” *BIOCELL*, vol. 45, no. 3, pp. 489–500, 2021. [Online]. Available: <https://www.techscience.com/biocell/v45n3/41697>
- [69] P. Nygren, “What is cancer chemotherapy?” *Acta Oncologica*, vol. 40, no. 2-3, pp. 166–174, Jan. 2001. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02841860151116204>
- [70] R. Sullivan, O. I. Alatise, B. O. Anderson, R. Audisio, P. Autier, A. Aggarwal, C. Balch, M. F. Brennan, A. Dare, A. D’Cruz, A. M. M. Eggermont, K. Fleming, S. M. Gueye, L. Hagander, C. A. Herrera, H. Holmer, A. M. Ilbawi, A. Jarnheimer, J.-f. Ji, T. P. Kingham, J. Liberman, A. J. M. Leather, J. G. Meara, S. Mukhopadhyay, S. S. Murthy, S. Omar, G. P. Parham, C. S. Pramesh, R. Riviello, D. Rodin, L. Santini, S. V. Shrikhande, M. Shrime, R. Thomas, A. T. Tsunoda, C. Van De Velde, U. Veronesi, D. K. Vijaykumar, D. Watters, S. Wang, Y.-L. Wu, M. Zeiton, and A. Purushotham, “Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery,” *The Lancet Oncology*, vol. 16, no. 11, pp. 1193–1224, Sep. 2015. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515002235>

- [71] L. Wyld, R. A. Audisio, and G. J. Poston, “The evolution of cancer surgery and future perspectives,” *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 12, no. 2, pp. 115–124, Feb. 2015. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2014.191>
- [72] M. L. Yap, E. Zubizarreta, F. Bray, J. Ferlay, and M. Barton, “Global Access to Radiotherapy Services: Have We Made Progress During the Past Decade?” *Journal of Global Oncology*, vol. 2, no. 4, pp. 207–215, Aug. 2016. [Online]. Available: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.2015.001545>
- [73] B. E. Wilson, S. Jacob, M. L. Yap, J. Ferlay, F. Bray, and M. B. Barton, “Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study,” *The Lancet Oncology*, vol. 20, no. 6, pp. 769–780, Jun. 2019. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519301639>
- [74] A. Haslam and V. Prasad, “Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs,” *JAMA Network Open*, vol. 2, no. 5, p. e192535, May 2019. [Online]. Available: <http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2019.2535>
- [75] S. Kruger, M. Ilmer, S. Kobold, B. L. Cadilha, S. Endres, S. Ormanns, G. Schuebbe, B. W. Renz, J. G. D’Haese, H. Schloesser, V. Heinemann, M. Subklewe, S. Boeck, J. Werner, and M. Von Bergwelt-Baildon, “Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends,” *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, vol. 38, no. 1, p. 268, Dec. 2019. [Online]. Available: <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-019-1266-0>
- [76] M. Horneber, G. Bueschel, G. Dennert, D. Less, E. Ritter, and M. Zwahlen, “How Many Cancer Patients Use Complementary and Alternative Medicine: A Systematic Review and Metaanalysis,” *Integrative Cancer Therapies*, vol. 11, no. 3, pp. 187–203, Sep. 2012. [Online]. Available: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735411423920>
- [77] M. Lederman, “The early history of radiotherapy: 1895–1939,” *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, vol. 7, no. 5, pp. 639–648, May 1981. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0360301681903795>
- [78] P. Radvanyi and J. Villain, “The discovery of radioactivity,” *Comptes Rendus Physique*, vol. 18, no. 9-10, pp. 544–550, Nov. 2017. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1631070517300786>
- [79] J. S. Walker, “The Controversy Over Radiation Safety: A Historical Overview,” *JAMA*, vol. 262, no. 5, p. 664, Aug. 1989. [Online]. Available: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1989.03430050080031>
- [80] A. Brodsky, R. L. Kathren, and C. A. Willis, “History of the Medical Uses of Radiation: Regulatory and Voluntary Standards of Protection,” *Health Physics*, vol. 69, no. 5, pp. 783–823, Nov. 1995. [Online]. Available: <http://journals.lww.com/00004032-199511000-00012>



- 
- [81] F. Joliot and I. Curie, “Artificial Production of a New Kind of Radio-Element,” *Nature*, vol. 133, no. 3354, pp. 201–202, Feb. 1934. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/133201a0>
- [82] F. A. A. De Jonge and E. K. J. Pauwels, “Technetium, the missing element,” *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 23, no. 3, pp. 336–344, Mar. 1996. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/BF00837634>
- [83] S. F. Keevil, “Physics and medicine: a historical perspective,” *The Lancet*, vol. 379, no. 9825, pp. 1517–1524, Apr. 2012. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611602821>
- [84] M. R. Raju, “Particle Radiotherapy: Historical Developments and Current Status,” *Radiation Research*, vol. 145, no. 4, p. 391, Apr. 1996. [Online]. Available: <https://www.jstor.org/stable/3579061?origin=crossref>
- [85] P. J. Tofilon and K. Camphausen, Eds., *Increasing the Therapeutic Ratio of Radiotherapy*, ser. Cancer Drug Discovery and Development. Cham: Springer International Publishing, 2017. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40854-5>
- [86] W. Duncan, “An Evaluation of the Results of Neutron Therapy Trials,” *Acta Oncologica*, vol. 33, no. 3, pp. 299–306, Jan. 1994. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02841869409098421>
- [87] D. T. Goodhead, “Neutrons are forever! Historical perspectives,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 95, no. 7, pp. 957–984, Jul. 2019. [Online]. Available: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09553002.2019.1569782>
- [88] B. Jones, “Clinical Radiobiology of Fast Neutron Therapy: What Was Learnt?” *Frontiers in Oncology*, vol. 10, p. 1537, Sep. 2020. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01537/full>
- [89] W. H. Sweet and M. Javid, “The Possible Use of Neutron-Capturing Isotopes such as Boron in the Treatment of Neoplasms: 1. Intracranial Tumors,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 9, no. 2, pp. 200–209, Mar. 1952. [Online]. Available: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/9/2/article-p200.xml>
- [90] M. A. Dymova, S. Y. Taskaev, V. A. Richter, and E. V. Kuligina, “Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives,” *Cancer Communications*, vol. 40, no. 9, pp. 406–421, Sep. 2020. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cac2.12089>
- [91] A. Narmani, B. Farhood, H. Haghi-Aminjan, T. Mortezaazadeh, A. Aliasgharzadeh, M. Mohseni, M. Najafi, and H. Abbasi, “Gadolinium nanoparticles as diagnostic and therapeutic agents: Their delivery systems in magnetic resonance imaging and neutron capture therapy,” *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 44, pp. 457–466, Apr. 2018. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224717305889>

- [92] R. F. Barth, P. Mi, and W. Yang, “Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer,” *Cancer Communications*, vol. 38, no. 1, pp. 1–15, Dec. 2018. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1186/s40880-018-0299-7>
- [93] T. D. Malouff, D. S. Seneviratne, D. K. Ebner, W. C. Stross, M. R. Waddle, D. M. Trifiletti, and S. Krishnan, “Boron Neutron Capture Therapy: A Review of Clinical Applications,” *Frontiers in Oncology*, vol. 11, p. 601820, Feb. 2021. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.601820/full>
- [94] C.-K. Chris, “Progress in Californium-252 Neutron Brachytherapy,” in *Brachytherapy*, K. Kishi, Ed. InTech, Apr. 2012. [Online]. Available: <http://www.intechopen.com/books/brachytherapy/progress-in-cf-252-based-neutron-brachytherapy>
- [95] K. Ulinskas, E. Janulionis, K. Valuckas, V. Samerdokiene, V. Atkocius, and M. Rivard, “Long-term results for Stage IIIB cervical cancer patients receiving external beam radiotherapy combined with either HDR 252Cf or HDR 60Co intracavitary brachytherapy,” *Brachytherapy*, vol. 15, no. 3, pp. 353–360, May 2016. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538472116000398>
- [96] S. Qian, L. Ye, Y.-H. Tian, L.-G. Wang, Z.-P. Huang, F. Li, B. Hou, N. Song, J. Chen, Y. Liu, X. Liu, and T. Zhou, “Californium-252 neutron brachytherapy combined with external pelvic radiotherapy plus concurrent chemotherapy for cervical cancer: a retrospective clinical study,” *Chinese Journal of Cancer*, vol. 36, no. 1, p. 24, Dec. 2017. [Online]. Available: <https://cancercommun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40880-017-0191-x>
- [97] H. Liu, Q. Wang, X. Wan, X. Jia, B. Liu, and C.-K. C. Wang, “Californium-252 neutron brachytherapy combined with external beam radiotherapy for esophageal cancer: Long-term treatment results,” *Brachytherapy*, vol. 13, no. 5, pp. 514–521, Sep. 2014. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538472114005078>
- [98] E. S. Tarabdkar and M. M. Shinohara, “Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma,” *Frontiers in Oncology*, vol. 9, p. 260, Apr. 2019. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00260/full>
- [99] T. Piotrowski, P. Milecki, M. Skórska, and D. Fundowicz, “Total skin electron irradiation techniques: a review,” *Advances in Dermatology and Allergology*, vol. 1, pp. 50–55, 2013. [Online]. Available: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pdia.2013.33379>
- [100] M. D. Piroth and M. J. Eble, “Intraoperative radiotherapy with electrons,” *Translational Cancer Research*, vol. 3, no. 2, 2014. [Online]. Available: <https://tcr.amegrouops.org/article/view/2367>
- [101] M. Hata, “Radiation Therapy for Angiosarcoma of the Scalp: Total Scalp Irradiation and Local Irradiation,” *Anticancer Research*, vol. 38, no. 3, pp. 1247–1253, Mar. 2018, publisher: International Institute of Anticancer Research Section: Reviews. [Online]. Available: <https://ar.iarjournals.org/content/38/3/1247>
- [102] C. Herskind, F. Wenz, and F. A. Giordano, “Immunotherapy Combined with Large Fractions of Radiotherapy: Stereotactic Radiosurgery for Brain

- 
- Metastases—Implications for Intraoperative Radiotherapy after Resection,” *Frontiers in Oncology*, vol. 7, p. 147, Jul. 2017. [Online]. Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00147/full>
- [103] M. Berger, J. Coursey, M. Zucker, and J. Chang, “Stopping-Power & Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions,” Jul. 2017. [Online]. Available: <https://www.nist.gov/pml/stopping-power-range-tables-electrons-protons-and-helium-ions>
- [104] R. Mohan and D. Grosshans, “Proton therapy – Present and future,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 109, pp. 26–44, Jan. 2017. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X16303192>
- [105] R. Mohan, “A review of proton therapy – Current status and future directions,” *Precision Radiation Oncology*, vol. 6, no. 2, pp. 164–176, Jun. 2022. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pro6.1149>
- [106] T. D. Malouff and D. M. Trifiletti, Eds., *Principles and Practice of Particle Therapy*, 1st ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Jun. 2022.
- [107] C. Grau, M. Durante, D. Georg, J. A. Langendijk, and D. C. Weber, “Particle therapy in Europe,” *Molecular Oncology*, vol. 14, no. 7, pp. 1492–1499, Jul. 2020. [Online]. Available: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1878-0261.12677>
- [108] “PTCOG - Home.” [Online]. Available: <https://www.ptcog.ch/>
- [109] L. Schaub, S. B. Harrabi, and J. Debus, “Particle therapy in the future of precision therapy,” *The British Journal of Radiology*, vol. 93, no. 1114, p. 20200183, Oct. 2020. [Online]. Available: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20200183>
- [110] W. Tinganelli and M. Durante, “Carbon Ion Radiobiology,” *Cancers*, vol. 12, no. 10, p. 3022, Oct. 2020. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/10/3022>
- [111] T. D. Malouff, A. Mahajan, S. Krishnan, C. Beltran, D. S. Seneviratne, and D. M. Trifiletti, “Carbon Ion Therapy: A Modern Review of an Emerging Technology,” *Frontiers in Oncology*, vol. 10, p. 82, Feb. 2020. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.00082/full>
- [112] M. Gavrila, “Relativistic K -Shell Photoeffect,” *Physical Review*, vol. 113, no. 2, pp. 514–526, Jan. 1959. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.113.514>
- [113] M. Berger, S. Hubbell, S. Seltzer, J. Chang, J. Coursey, R. Sukumar, D. Zucker, and K. Olsen, “XCOM: Photon Cross Sections Database,” *NIST*, Sep. 2009, last Modified: 2019-11-26T11:20-05:00. [Online]. Available: <https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database>
- [114] W. Veigele, “Photon cross sections from 0.1 keV to 1 MeV for elements  $Z = 1$  to  $Z = 94$ ,” *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, vol. 5, no. 1, pp. 51–111, 1973. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092640X73800154>
- [115] “Uncharged-Particle Interactions with Matter,” in *Fundamentals of Ionizing Radiation Dosimetry*, 1st ed. Weinheim: Wiley-VCH, Aug. 2017.

- [116] “Interactions of Charged Particles with Matter,” in *Radiation Physics for Medical Physicists*, ser. Graduate Texts in Physics. Cham: Springer International Publishing, 2016. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25382-4>
- [117] M. Michaud, A. Wen, and L. Sanche, “Cross Sections for Low-Energy (1–100 eV) Electron Elastic and Inelastic Scattering in Amorphous Ice,” *Radiation Research*, vol. 159, no. 1, pp. 3–22, Jan. 2003. [Online]. Available: <http://www.bioone.org/doi/abs/10.1667/0033-7587%282003%29159%5B0003%3ACSFLEE%5D2.0.CO%3B2>
- [118] “Interactions of Photons with Matter,” in *Radiation Physics for Medical Physicists*, ser. Graduate Texts in Physics. Cham: Springer International Publishing, 2016. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25382-4>
- [119] “Interactions of Photons with Matter,” in *Radiation Physics for Medical Physicists*, ser. Graduate Texts in Physics. Cham: Springer International Publishing, 2016. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25382-4>
- [120] C. Chargari, E. Deutsch, P. Blanchard, S. Gouy, H. Martelli, F. Guérin, I. Dumas, A. Bossi, P. Morice, A. N. Viswanathan, and C. Haie-Meder, “Brachytherapy: An overview for clinicians,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 69, no. 5, pp. 386–401, Sep. 2019. [Online]. Available: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21578>
- [121] J. A. M. Cunha, R. Flynn, C. Bélanger, C. Callaghan, Y. Kim, X. Jia, Z. Chen, and L. Beaulieu, “Brachytherapy Future Directions,” *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 30, no. 1, pp. 94–106, Jan. 2020. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053429619300657>
- [122] A. Pilar, M. Gupta, S. Ghosh Laskar, and S. Laskar, “Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results,” *ecancermedicalscience*, vol. 11, Jun. 2017. [Online]. Available: <http://www.ecancer.org/journal/11/full/750-intraoperative-radiotherapy-review-of-techniques-and-results.php>
- [123] G. C. Pereira, M. Traughber, and R. F. Muzic, “The Role of Imaging in Radiation Therapy Planning: Past, Present, and Future,” *BioMed Research International*, vol. 2014, pp. 1–9, 2014. [Online]. Available: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/231090/>
- [124] “Intensity-Modulated Radiation Therapy and Inverse Planning,” in *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice, Second Edition, Two Volume Set*, 2nd ed., P. Mayles, A. E. Nahum, and J. C. Rosenwald, Eds. Boca Raton: CRC Press, Dec. 2021.
- [125] B. Cho, “Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective,” *Radiation Oncology Journal*, vol. 36, no. 1, pp. 1–10, Mar. 2018. [Online]. Available: <http://e-roj.org/journal/view.php?doi=10.3857/roj.2018.00122>
- [126] C. X. Yu and G. Tang, “Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, no. 5, pp. R31–R54, Mar. 2011. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/5/R01>

- 
- [127] J. U. Rehman, Zahra, N. Ahmad, M. Khalid, H. Noor Ul Huda Khan Asghar, Z. A. Gilani, I. Ullah, G. Nasar, M. M. Akhtar, and M. N. Usmani, “Intensity modulated radiation therapy: A review of current practice and future outlooks,” *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, vol. 11, no. 4, pp. 361–367, Oct. 2018. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687850718300906>
- [128] P. Franzone, A. Fiorentino, S. Barra, D. Cante, L. Masini, E. Cazzulo, L. Todisco, P. Gabriele, E. Garibaldi, A. Merlotti, M. G. R. Redda, F. Alongi, and R. Corvò, “Image-guided radiation therapy (IGRT): practical recommendations of Italian Association of Radiation Oncology (AIRO),” *La radiologia medica*, vol. 121, no. 12, pp. 958–965, Dec. 2016. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/s11547-016-0674-x>
- [129] J. De Los Santos, R. Popple, N. Agazaryan, J. E. Bayouth, J.-P. Bissonnette, M. K. Bucci, S. Dieterich, L. Dong, K. M. Forster, D. Indelicato, K. Langen, J. Lehmann, N. Mayr, I. Parsai, W. Salter, M. Tomblyn, W. T. Yuh, and I. J. Chetty, “Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Technologies for Radiation Therapy Localization and Delivery,” *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, vol. 87, no. 1, pp. 33–45, Sep. 2013. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301613002137>
- [130] “Intracranial and Body Stereotactic Radiotherapy,” in *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice, Second Edition, Two Volume Set*, 2nd ed., P. Mayles, A. E. Nahum, and J. C. Rosenwald, Eds. Boca Raton: CRC Press, Dec. 2021.
- [131] F. H. Adams, A. Norman, R. S. Mello, and D. Bass, “Effect of Radiation and Contrast Media on Chromosomes: Preliminary Report,” *Radiology*, vol. 124, no. 3, pp. 823–826, Sep. 1977. [Online]. Available: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/124.3.823>
- [132] H. Matsudaira, A. M. Ueno, and I. Furuno, “Iodine Contrast Medium Sensitizes Cultured Mammalian Cells to X Rays but Not to gamma Rays,” *Radiation Research*, vol. 84, no. 1, p. 144, Oct. 1980. [Online]. Available: <https://www.jstor.org/stable/3575225?origin=crossref>
- [133] R. S. Mello, H. Callisen, J. Winter, A. R. Kagan, and A. Norman, “Radiation dose enhancement in tumors with iodine,” *Medical Physics*, vol. 10, no. 1, pp. 75–78, Jan. 1983. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.595378>
- [134] D. F. Regulla, L. B. Hieber, and M. Seidenbusch, “Physical and Biological Interface Dose Effects in Tissue due to X-Ray-Induced Release of Secondary Radiation from Metallic Gold Surfaces,” *Radiation Research*, vol. 150, no. 1, pp. 92–100, 1998, publisher: Radiation Research Society. [Online]. Available: <https://www.jstor.org/stable/3579649>
- [135] J. D. Chapman, I. J. Das, C. C. Stobbe, R. V. Iyer, and D. M. Herold, “Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 76, no. 10, pp. 1357–1364, Jan. 2000, publisher: Taylor & Francis. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1080/09553000050151637>

- [136] J. D. Carter, N. N. Cheng, Y. Qu, G. D. Suarez, and T. Guo, “Nanoscale Energy Deposition by X-ray Absorbing Nanostructures,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 111, no. 40, pp. 11 622–11 625, Oct. 2007. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp075253u>
- [137] J. F. Hainfeld, F. A. Dilmanian, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz, “Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 60, no. 8, pp. 977–985, Feb. 2010. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jpp/article/60/8/977/6147650>
- [138] R. A. Freitas, *Nanomedicine, Volume I: Basic Capabilities*, 1st ed. Austin, TX: CRC Press, Nov. 1999.
- [139] S. K. Murthy, “Nanoparticles in modern medicine: State of the art and future challenges,” *International Journal of Nanomedicine*, vol. 2, no. 2, pp. 129–141, Jun. 2007. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673971/>
- [140] J. Wolfram, M. Zhu, Y. Yang, J. Shen, E. Gentile, D. Paolino, M. Fresta, G. Nie, C. Chen, H. Shen, M. Ferrari, and Y. Zhao, “Safety of Nanoparticles in Medicine,” *Current Drug Targets*, vol. 16, no. 14, pp. 1671–1681, Nov. 2015. [Online]. Available: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-4501&volume=16&issue=14&spage=1671>
- [141] B. Klebowski, J. Depciuch, M. Parlińska-Wojtan, and J. Baran, “Applications of Noble Metal-Based Nanoparticles in Medicine,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 12, p. 4031, Dec. 2018. [Online]. Available: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/4031>
- [142] I. Tremi, E. Spyratou, M. Souli, E. P. Efstathopoulos, M. Makropoulou, A. G. Georgakilas, and L. Sihver, “Requirements for Designing an Effective Metallic Nanoparticle (NP)-Boosted Radiation Therapy (RT),” *Cancers*, vol. 13, no. 13, p. 3185, Jun. 2021. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/13/3185>
- [143] P. Talarska, M. Boruckowski, and J. Żurawski, “Current Knowledge of Silver and Gold Nanoparticles in Laboratory Research—Application, Toxicity, Cellular Uptake,” *Nanomaterials*, vol. 11, no. 9, p. 2454, Sep. 2021. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/9/2454>
- [144] I. Hammami, N. M. Alabdallah, A. A. Jomaa, and M. Kamoun, “Gold nanoparticles: Synthesis properties and applications,” *Journal of King Saud University - Science*, vol. 33, no. 7, p. 101560, Oct. 2021. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1018364721002214>
- [145] S. Lim, M. Montenegro, A. K. Pradhan, S. N. Nahar, E. Chowdhury, and Y. Yu, “Broadband and Monochromatic X-ray Irradiation of Platinum: Monte Carlo Simulations for Dose Enhancement Factors and Resonant Theranostics,” in *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China*, ser. IFMBE Proceedings, M. Long, Ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013, pp. 2248–2251.

- 
- [146] T. H. Kim, S. Lee, and X. Chen, “Nanotheranostics for personalized medicine,” *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 13, no. 3, pp. 257–269, Apr. 2013. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erm.13.15>
- [147] H. Chen, W. Zhang, G. Zhu, J. Xie, and X. Chen, “Rethinking cancer nanotheranostics,” *Nature Reviews Materials*, vol. 2, no. 7, p. 17024, May 2017. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/natrevmats201724>
- [148] X. Y. Wong, A. Sena-Torrallba, R. Álvarez Diduk, K. Muthoosamy, and A. Merkoçi, “Nanomaterials for Nanotheranostics: Tuning Their Properties According to Disease Needs,” *ACS Nano*, vol. 14, no. 3, pp. 2585–2627, Mar. 2020. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.9b08133>
- [149] W. N. Rahman, N. Bishara, T. Ackerly, C. F. He, P. Jackson, C. Wong, R. Davidson, and M. Geso, “Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy,” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 5, no. 2, pp. 136–142, Jun. 2009. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1549963409000525>
- [150] K. T. Butterworth, J. A. Coulter, S. Jain, J. Forker, S. J. McMahon, G. Schettino, K. M. Prise, F. J. Currell, and D. G. Hirst, “Evaluation of cytotoxicity and radiation enhancement using 1.9 nm gold particles: potential application for cancer therapy,” *Nanotechnology*, vol. 21, no. 29, p. 295101, Jul. 2010. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0957-4484/21/29/295101>
- [151] J. F. Hainfeld, F. A. Dilmanian, Z. Zhong, D. N. Slatkin, J. A. Kalef-Ezra, and H. M. Smilowitz, “Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, no. 11, pp. 3045–3059, Jun. 2010. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/11/004>
- [152] S. Jain, J. A. Coulter, A. R. Hounsell, K. T. Butterworth, S. J. McMahon, W. B. Hyland, M. F. Muir, G. R. Dickson, K. M. Prise, F. J. Currell, J. M. O’Sullivan, and D. G. Hirst, “Cell-Specific Radiosensitization by Gold Nanoparticles at Megavoltage Radiation Energies,” *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, vol. 79, no. 2, pp. 531–539, Feb. 2011. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030161003172X>
- [153] S. J. McMahon, W. B. Hyland, M. F. Muir, J. A. Coulter, S. Jain, K. T. Butterworth, G. Schettino, G. R. Dickson, A. R. Hounsell, J. M. O’Sullivan, K. M. Prise, D. G. Hirst, and F. J. Currell, “Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles,” *Scientific Reports*, vol. 1, no. 1, p. 18, Jun. 2011. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/srep00018>
- [154] N. N. Cheng, Z. Starkewolf, R. A. Davidson, A. Sharmah, C. Lee, J. Lien, and T. Guo, “Chemical Enhancement by Nanomaterials under X-ray Irradiation,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, no. 4, pp. 1950–1953, Feb. 2012. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja210239k>
- [155] Y. Wang, F. Yang, H.-X. Zhang, X.-Y. Zi, X.-H. Pan, F. Chen, W.-D. Luo, J.-X. Li, H.-Y. Zhu, and Y.-P. Hu, “Cuprous oxide nanoparticles inhibit the

- growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria,” *Cell Death & Disease*, vol. 4, no. 8, pp. e783–e783, Aug. 2013. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/cddis2013314>
- [156] G. Song, C. Liang, X. Yi, Q. Zhao, L. Cheng, K. Yang, and Z. Liu, “Perfluorocarbon-Loaded Hollow Bi<sub>2</sub>Se<sub>3</sub> Nanoparticles for Timely Supply of Oxygen under Near-Infrared Light to Enhance the Radiotherapy of Cancer,” *Advanced Materials*, vol. 28, no. 14, pp. 2716–2723, Apr. 2016. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.201504617>
- [157] N. Ma, F.-G. Wu, X. Zhang, Y.-W. Jiang, H.-R. Jia, H.-Y. Wang, Y.-H. Li, P. Liu, N. Gu, and Z. Chen, “Shape-Dependent Radiosensitization Effect of Gold Nanostructures in Cancer Radiotherapy: Comparison of Gold Nanoparticles, Nanospikes, and Nanorods,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 9, no. 15, pp. 13037–13048, Apr. 2017. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.7b01112>
- [158] Y. Li, K.-H. Yun, H. Lee, S.-H. Goh, Y.-G. Suh, and Y. Choi, “Porous platinum nanoparticles as a high-Z and oxygen generating nanozyme for enhanced radiotherapy in vivo,” *Biomaterials*, vol. 197, pp. 12–19, Mar. 2019. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961219300043>
- [159] K. V. Morozov, M. A. Kolyvanova, M. E. Kartseva, E. M. Shishmakova, O. V. Dement’eva, A. K. Isagulieva, M. H. Salpagarov, A. V. Belousov, V. M. Rudoy, A. A. Shtil, A. S. Samoylov, and V. N. Morozov, “Radiosensitization by Gold Nanoparticles: Impact of the Size, Dose Rate, and Photon Energy,” *Nanomaterials*, vol. 10, no. 5, p. 952, May 2020. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2079-4991/10/5/952>
- [160] T. Guo, “Biological Enhancement of X-Ray Effects,” in *X-ray Nanochemistry*. Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 159–176, series Title: Nanostructure Science and Technology. [Online]. Available: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-78004-7\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-78004-7_4)
- [161] I. Kempson, “Mechanisms of nanoparticle radiosensitization,” *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, vol. 13, no. 1, p. e1656, Jan. 2021. [Online]. Available: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wnan.1656>
- [162] H. Sun, X. Wang, and S. Zhai, “The Rational Design and Biological Mechanisms of Nanoradiosensitizers,” *Nanomaterials*, vol. 10, no. 3, p. 504, Mar. 2020. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2079-4991/10/3/504>
- [163] V. Conte, A. Selva, P. Colautti, G. Hilgers, H. Rabus, A. Bantsar, M. Pietrzak, and S. Pszona, “NANODOSIMETRY: TOWARDS A NEW CONCEPT OF RADIATION QUALITY,” *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 180, no. 1-4, pp. 150–156, Aug. 2018. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/rpd/article/180/1-4/150/4210242>
- [164] R. A. Petros and J. M. DeSimone, “Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications,” *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 9, no. 8, pp. 615–627, Aug. 2010. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/nrd2591>



- 
- [165] N. H. Luong, N. N. Long, L. V. Vu, N. H. Hai, P. T. Nghia, and N. T. V. Anh, “Metallic nanoparticles: synthesis, characterisation and application,” *International Journal of Nanotechnology*, vol. 8, no. 3/4/5, p. 227, 2011. [Online]. Available: <http://www.inderscience.com/link.php?id=38201>
- [166] K. Kobayashi, J. Wei, R. Iida, K. Ijiro, and K. Niikura, “Surface engineering of nanoparticles for therapeutic applications,” *Polymer Journal*, vol. 46, no. 8, pp. 460–468, Aug. 2014. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/pj201440>
- [167] M. Aliofkhaezrai, Ed., *Handbook of Nanoparticles*, 2nd ed. Cham: Springer International Publishing, Nov. 2021.
- [168] B. Grosswendt, “Nanodosimetry, the metrological tool for connecting radiation physics with radiation biology,” *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 122, no. 1-4, pp. 404–414, Dec. 2006. [Online]. Available: <http://academic.oup.com/rpd/article/122/1-4/404/1601466/Nanodosimetry-the-metrological-tool-for-connecting>
- [169] H. Rabus and H. Nettelbeck, “Nanodosimetry: Bridging the gap to radiation biophysics,” *Radiation Measurements*, vol. 46, no. 12, pp. 1522–1528, Dec. 2011. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350448711000564>
- [170] J. F. Hainfeld, H. M. Smilowitz, M. J. O’Connor, F. A. Dilmanian, and D. N. Slatkin, “Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice,” *Nanomedicine*, vol. 8, no. 10, pp. 1601–1609, Oct. 2013. [Online]. Available: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmm.12.165>
- [171] L. Lindborg, M. Hultqvist, A. Carlsson Tedgren, and H. Nikjoo, “Nanodosimetry and RBE values in radiotherapy,” *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 166, no. 1-4, pp. 339–342, Sep. 2015. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/rpd/article-lookup/doi/10.1093/rpd/ncv196>
- [172] M. Casiraghi and R. W. Schulte, “Nanodosimetry-Based Plan Optimization for Particle Therapy,” *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2015, pp. 1–13, 2015. [Online]. Available: <http://www.hindawi.com/journals/cmmm/2015/908971/>
- [173] S. Di Maria, A. Belchior, Y. Romanets, A. Paulo, and P. Vaz, “Monte Carlo dose distribution calculation at nuclear level for Auger-emitting radionuclide energies,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 135, pp. 72–77, May 2018. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804317311661>
- [174] R. Salim and P. Taherparvar, “Monte Carlo single-cell dosimetry using Geant4-DNA: the effects of cell nucleus displacement and rotation on cellular S values,” *Radiation and Environmental Biophysics*, vol. 58, no. 3, pp. 353–371, Aug. 2019. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/s00411-019-00788-z>
- [175] R. M. Schmidt, D. Hara, J. D. Vega, M. B. Abuhaija, W. Tao, N. Dogan, A. Pollack, J. C. Ford, and J. Shi, “Quantifying Radiosensitization of PSMA-Targeted Gold Nanoparticles on Prostate Cancer Cells at Megavoltage Radiation Energies by Monte Carlo Simulation and Local Effect Model,” *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 10, p. 2205, Oct. 2022. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/10/2205>

- [176] M. Yoon, S. Cho, J. H. Jeong, and C. H. Kim, “Monte Carlo Simulation Study on Dose Enhancement by Gold Nanoparticles in Brachytherapy,” *Journal of the Korean Physical Society*, vol. 56, no. 6, pp. 1754–1758, Jun. 2010. [Online]. Available: <http://www.jkps.or.kr/journal/DOIx.php?id=10.3938/jkps.56.1754>
- [177] E. Amato, A. Italiano, and S. Pergolizzi, “Gold nanoparticles as a sensitising agent in external beam radiotherapy and brachytherapy: a feasibility study through Monte Carlo simulation,” *International Journal of Nanotechnology*, vol. 10, no. 12, p. 1045, 2013. [Online]. Available: <http://www.inderscience.com/link.php?id=58563>
- [178] S. X. Zhang, J. Gao, T. A. Buchholz, Z. Wang, M. R. Salehpour, R. A. Drezek, and T.-K. Yu, “Quantifying tumor-selective radiation dose enhancements using gold nanoparticles: a monte carlo simulation study,” *Biomedical Microdevices*, vol. 11, no. 4, pp. 925–933, Aug. 2009. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/s10544-009-9309-5>
- [179] E. Lechtman, N. Chattopadhyay, Z. Cai, S. Mashouf, R. Reilly, and J. P. Pignol, “Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, no. 15, pp. 4631–4647, Aug. 2011. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/15/001>
- [180] M. Ghorbani, D. Pakravan, M. Bakhshabadi, and A. Meigooni, “Dose enhancement in brachytherapy in the presence of gold nanoparticles: a Monte Carlo study on the size of gold nanoparticles and method of modelling,” *Nukleonika*, 2012. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Dose-enhancement-in-brachytherapy-in-the-presence-a-Ghorbani-Pakravan/dc8c36f33da3520df1b85813c66b47f937d33f1c>
- [181] P. Zygmanski, B. Liu, P. Tsiamas, F. Cifter, M. Petersheim, J. Hesser, and E. Sajo, “Dependence of Monte Carlo microdosimetric computations on the simulation geometry of gold nanoparticles,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 58, no. 22, pp. 7961–7977, Nov. 2013. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/58/22/7961>
- [182] Z. Cai, J. Pignol, N. Chattopadhyay, Y. L. Kwon, E. Lechtman, and R. M. Reilly, “Investigation of the effects of cell model and subcellular location of gold nanoparticles on nuclear dose enhancement factors using Monte Carlo simulation,” *Medical Physics*, vol. 40, no. 11, p. 114101, Nov. 2013. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.4823787>
- [183] P. Zygmanski and E. Sajo, “Nanoscale radiation transport and clinical beam modeling for gold nanoparticle dose enhanced radiotherapy (GNPT) using X-rays,” *The British Journal of Radiology*, vol. 89, no. 1059, p. 20150200, Mar. 2016. [Online]. Available: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20150200>
- [184] C. He, J. C.L. Chow, and 1 Division of Engineering Science, University of Toronto, Toronto, ON, M5S 1A4 Canada, “Gold nanoparticle DNA damage in radiotherapy: A Monte Carlo study,” *AIMS Bioengineering*, vol. 3, no. 3, pp. 352–361, 2016. [Online]. Available: <http://www.aimspress.com/article/10.3934/bioeng.2016.3.352>

- 
- [185] C. Hwang, J. M. Kim, and J. Kim, “Influence of concentration, nanoparticle size, beam energy, and material on dose enhancement in radiation therapy,” *Journal of Radiation Research*, vol. 58, no. 4, pp. 405–411, Jul. 2017. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jrr/article-lookup/doi/10.1093/jrr/rrx009>
- [186] C. Kirkby, B. Koger, N. Suchowerska, and D. R. McKenzie, “Dosimetric consequences of gold nanoparticle clustering during photon irradiation,” *Medical Physics*, vol. 44, no. 12, pp. 6560–6569, Dec. 2017. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.12620>
- [187] J. Kwon, K. Sutherland, A. Makarova, T. Matsuura, T. Hashimoto, H. Peng, T. Toshito, K. Umegaki, H. Shirato, and S. Shimizu, “Investigation of energy absorption by clustered gold nanoparticles,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 429, pp. 34–41, Aug. 2018. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X18303495>
- [188] T. M. Gray, S. David, N. Bassiri, D. Y. Patel, N. Kirby, and K. M. Mayer, “Microdosimetric and radiobiological effects of gold nanoparticles at therapeutic radiation energies,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 99, no. 2, pp. 308–317, Feb. 2023. [Online]. Available: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09553002.2022.2087931>
- [189] E. Vlastou, E. Pantelis, E. P. Efstathopoulos, P. Karaiskos, V. Kouloulis, and K. Platoni, “Quantification of Nanoscale Dose Enhancement in Gold Nanoparticle-Aided External Photon Beam Radiotherapy,” *Cancers*, vol. 14, no. 9, p. 2167, Apr. 2022. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/9/2167>
- [190] H. Nikjoo and D. T. Goodhead, “Track structure analysis illustrating the prominent role of low-energy electrons in radiobiological effects of low-LET radiations,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 36, no. 2, pp. 229–238, Feb. 1991. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/36/2/007>
- [191] H. Nikjoo S. Uehara W. E. Wilson M. Ho, “Track structure in radiation biology: theory and applications,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 73, no. 4, pp. 355–364, Jan. 1998. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/095530098142176>
- [192] M. Hill, “Radiation damage to DNA: The importance of track structure,” *Radiation Measurements*, vol. 31, no. 1-6, pp. 15–23, Jun. 1999. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350448799000906>
- [193] H. Nikjoo, S. Uehara, D. Emfietzoglou, and F. Cucinotta, “Track-structure codes in radiation research,” *Radiation Measurements*, vol. 41, no. 9-10, pp. 1052–1074, Oct. 2006. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350448706001338>
- [194] H. Nikjoo, D. Emfietzoglou, R. Watanabe, and S. Uehara, “Can Monte Carlo track structure codes reveal reaction mechanism in DNA damage and improve radiation therapy?” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 77, no. 10-12, pp. 1270–1279, Oct. 2008. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X08001369>

- [195] M. Dingfelder, “Track-structure Simulations for Charged Particles,” *Health Physics*, vol. 103, no. 5, pp. 590–595, Nov. 2012. [Online]. Available: <https://journals.lww.com/00004032-201211000-00013>
- [196] H. Nikjoo, D. Emfietzoglou, T. Liamsuwan, R. Taleei, D. Liljequist, and S. Uehara, “Radiation track, DNA damage and response—a review,” *Reports on Progress in Physics*, vol. 79, no. 11, p. 116601, Nov. 2016. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0034-4885/79/11/116601>
- [197] W. Z. Xie, W. Friedland, W. B. Li, C. Y. Li, U. Oeh, R. Qiu, J. L. Li, and C. Hoeschen, “Simulation on the molecular radiosensitization effect of gold nanoparticles in cells irradiated by x-rays,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 60, no. 16, pp. 6195–6212, Aug. 2015. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/16/6195>
- [198] J. C. L. Chow, “Characteristics of Secondary Electrons from Irradiated Gold Nanoparticle in Radiotherapy,” in *Handbook of Nanoparticles*, M. Aliofkhazraei, Ed. Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 41–65. [Online]. Available: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-15338-4\\_10](https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-15338-4_10)
- [199] H. Kim, W. Sung, and S.-J. Ye, “Microdosimetric-Kinetic Model for Radio-enhancement of Gold Nanoparticles: Comparison with LEM,” *Radiation Research*, vol. 195, no. 3, Dec. 2020. [Online]. Available: <https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-195/issue-3/RADE-20-00223.1/Microdosimetric-Kinetic-Model-for-Radio-enhancement-of-Gold-Nanoparticles/10.1667/RADE-20-00223.1.full>
- [200] S. Batooei, A. Moslehi, and J. Pirayesh Islamian, “Assessment of metallic nanoparticles as radioenhancers in gastric cancer therapy by Geant4 simulation and local effect model,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 488, pp. 5–11, Feb. 2021. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X20305000>
- [201] X. Zhao, R. Liu, T. Zhao, and F. J. Reynoso, “Quantification of gold nanoparticle photon radiosensitization from direct and indirect effects using a complete human genome single cell model based on Geant4,” *Medical Physics*, vol. 48, no. 12, pp. 8127–8139, Dec. 2021. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.15330>
- [202] S. Goudsmit and J. L. Saunderson, “Multiple Scattering of Electrons,” *Physical Review*, vol. 57, no. 1, pp. 24–29, Jan. 1940. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.57.24>
- [203] J. Fernández-Varea, R. Mayol, J. Baró, and F. Salvat, “On the theory and simulation of multiple elastic scattering of electrons,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 73, no. 4, pp. 447–473, Apr. 1993. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168583X9395827R>

- 
- [204] I. Kawrakow and A. F. Bielajew, “On the condensed history technique for electron transport,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 142, no. 3, pp. 253–280, Jul. 1998. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X98002742>
- [205] D. Sakata, S. Incerti, M. C. Bordage, N. Lampe, S. Okada, D. Emfietzoglou, I. Kyriakou, K. Murakami, T. Sasaki, H. Tran, S. Guatelli, and V. N. Ivantchenko, “An implementation of discrete electron transport models for gold in the Geant4 simulation toolkit,” *Journal of Applied Physics*, vol. 120, no. 24, p. 244901, Dec. 2016. [Online]. Available: <https://pubs.aip.org/jap/article/120/24/244901/142933/An-implementation-of-discrete-electron-transport>
- [206] D. Sakata, I. Kyriakou, H. N. Tran, M.-C. Bordage, A. Rosenfeld, V. Ivanchenko, S. Incerti, D. Emfietzoglou, and S. Guatelli, “Electron track structure simulations in a gold nanoparticle using Geant4-DNA,” *Physica Medica*, vol. 63, pp. 98–104, Jul. 2019. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179719301292>
- [207] S. Her, D. A. Jaffray, and C. Allen, “Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 109, pp. 84–101, Jan. 2017. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X15300144>
- [208] D. Peukert, I. Kempson, M. Douglass, and E. Bezak, “Metallic nanoparticle radiosensitisation of ion radiotherapy: A review,” *Physica Medica*, vol. 47, pp. 121–128, Mar. 2018. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179718300450>
- [209] A. P. Klapproth, J. Schuemann, S. Stangl, T. Xie, W. B. Li, and G. Multhoff, “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 Nanotechnology*, vol. 12, no. 1, p. 27, Dec. 2021. [Online]. Available: <https://cancer-nano.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12645-021-00099-3>
- [210] S. Incerti, I. Kyriakou, M. A. Bernal, M. C. Bordage, Z. Francis, S. Guatelli, V. Ivanchenko, M. Karamitros, N. Lampe, S. B. Lee, S. Meylan, C. H. Min, W. G. Shin, P. Nieminen, D. Sakata, N. Tang, C. Villagrasa, H. N. Tran, and J. M. C. Brown, “Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project,” *Medical Physics*, vol. 45, no. 8, Aug. 2018. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.13048>
- [211] D. Sakata, I. Kyriakou, S. Okada, H. N. Tran, N. Lampe, S. Guatelli, M. Bordage, V. Ivanchenko, K. Murakami, T. Sasaki, D. Emfietzoglou, and S. Incerti, “Geant4-DNA track-structure simulations for gold nanoparticles: The importance of electron discrete models in nanometer volumes,” *Medical Physics*, vol. 45, no. 5, pp. 2230–2242, May 2018. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.12827>
- [212] M. U. Bug, W. Yong Baek, H. Rabus, C. Villagrasa, S. Meylan, and A. B. Rosenfeld, “An electron-impact cross section data set (10 eV–1 keV) of DNA constituents based on consistent experimental data: A requisite for Monte Carlo simulations,”

- Radiation Physics and Chemistry*, vol. 130, pp. 459–479, Jan. 2017. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X16304261>
- [213] A. Valentin, M. Raine, J.-E. Sauvestre, M. Gaillardin, and P. Paillet, “Geant4 physics processes for microdosimetry simulation: Very low energy electromagnetic models for electrons in silicon,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 288, pp. 66–73, Oct. 2012. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X12004314>
- [214] A. Valentin, M. Raine, M. Gaillardin, and P. Paillet, “Geant4 physics processes for microdosimetry simulation: Very low energy electromagnetic models for protons and heavy ions in silicon,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 287, pp. 124–129, Sep. 2012. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X12003746>
- [215] Y. Matsuya, T. Kai, T. Sato, T. Liamsuwan, K. Sasaki, and H. Nikjoo, “Verification of KURBUC-based ion track structure mode for proton and carbon ions in the PHITS code,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 66, no. 6, p. 06NT02, Mar. 2021. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/abe65e>
- [216] Y. Matsuya, T. Kai, T. Sato, T. Ogawa, Y. Hirata, Y. Yoshii, A. Parisi, and T. Liamsuwan, “Track-structure modes in particle and heavy ion transport code system (PHITS): application to radiobiological research,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 98, no. 2, pp. 148–157, Feb. 2022. [Online]. Available: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09553002.2022.2013572>
- [217] G. Hughes, “Recent developments in low-energy electron/photon transport for MCNP6,” *Progress in Nuclear Science and Technology*, vol. 4, pp. 454–458, 2014. [Online]. Available: [https://www.aesj.net/document/pnst004/454\\_458.pdf](https://www.aesj.net/document/pnst004/454_458.pdf)
- [218] J. M. Fernández-Varea, G. González-Muñoz, M. E. Galassi, K. Wiklund, B. K. Lind, A. Ahnesjö, and N. Tilly, “Limitations (and merits) of PENELOPE as a track-structure code,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 88, no. 1-2, pp. 66–70, Jan. 2012. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09553002.2011.598209>
- [219] W. Friedland, M. Dingfelder, P. Kunderát, and P. Jacob, “Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC,” *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, vol. 711, no. 1-2, pp. 28–40, Jun. 2011. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027510711000194>
- [220] V. A. Semenenko, J. E. Turner, and T. B. Borak, “NOREC, a Monte Carlo code for simulating electron tracks in liquid water,” *Radiation and Environmental Biophysics*, vol. 42, no. 3, pp. 213–217, Oct. 2003. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/s00411-003-0201-z>
- [221] J. Lucido, I. Popescu, and V. Moiseenko, “SU-E-T-81: Comparison of Microdosimetric Quantities Calculated Using the Track Structure Monte Carlo Algorithms Geant4-DNA and NOREC,” *Medical Physics*, vol. 41, no. 6Part12, pp. 240–240, Jun. 2014. [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4888411>

- 
- [222] M. Dargent, J. Papillon, and P. Guinet, “Radiosensitization of thyroid epithelomas by amino-thiazol; Critical study,” *Journal De Radiologie, D’electrologie & Archives D’electricite Medicale*, vol. 30, no. 1-2, pp. 15–21, 1949.
- [223] H. G. Hughes, K. J. Adams, and M. B. Chadwick, “The MCNP{trademark}/LCS{trademark} merger project,” Los Alamos National Lab. (LANL), Los Alamos, NM (United States), Tech. Rep. LA-UR-97-2724; CONF-971125-, Oct. 1997. [Online]. Available: <https://www.osti.gov/biblio/642762>
- [224] J. Kulesza, T. Adams, J. Armstrong, S. Bolding, F. Brown, J. Bull, T. Burke, A. Clark, R. Forster Iii, J. Giron, T. Grieve, C. Josey, R. Martz, G. McKinney, E. Pearson, M. Rising, C. Solomon Jr., S. Swaminarayan, T. Trahan, S. Wilson, and A. Zukaitis, “MCNP<sup>®</sup> Code Version 6.3.0 Theory & User Manual,” Tech. Rep. LA-UR-22-30006, 1889957, Sep. 2022. [Online]. Available: <https://www.osti.gov/servlets/purl/1889957/>
- [225] L. D. Landau, “On the energy loss of fast particles by ionization,” *J. Phys.*, vol. 8, no. 4, pp. 201–205, 1944. [Online]. Available: <https://cds.cern.ch/record/216256>
- [226] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, F. Behner, L. Bellagamba, J. Boudreau, L. Broglia, A. Brunengo, H. Burkhardt, S. Chauvie, J. Chuma, R. Chytracsek, G. Cooperman, G. Cosmo, P. Degtyarenko, A. Dell’Acqua, G. Depaola, D. Dietrich, R. Enami, A. Feliciello, C. Ferguson, H. Fesefeldt, G. Folger, F. Foppiano, A. Forti, S. Garelli, S. Giani, R. Giannitrapani, D. Gibin, J. Gómez Cadenas, I. González, G. Gracia Abril, G. Greeniaus, W. Greiner, V. Grichine, A. Grossheim, S. Guatelli, P. Gumplinger, R. Hamatsu, K. Hashimoto, H. Hasui, A. Heikkinen, A. Howard, V. Ivanchenko, A. Johnson, F. Jones, J. Kallenbach, N. Kanaya, M. Kawabata, Y. Kawabata, M. Kawaguti, S. Kelner, P. Kent, A. Kimura, T. Kodama, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, E. Lamanna, T. Lampén, V. Lara, V. Lefebure, F. Lei, M. Liendl, W. Lockman, F. Longo, S. Magni, M. Maire, E. Medernach, K. Minamimoto, P. Mora De Freitas, Y. Morita, K. Murakami, M. Nagamatu, R. Nartallo, P. Nieminen, T. Nishimura, K. Ohtsubo, M. Okamura, S. O’Neale, Y. Oohata, K. Paech, J. Perl, A. Pfeiffer, M. Pia, F. Ranjard, A. Rybin, S. Sadilov, E. Di Salvo, G. Santin, T. Sasaki, N. Savvas, Y. Sawada, S. Scherer, S. Sei, V. Sirotenko, D. Smith, N. Starkov, H. Stoecker, J. Sulkimo, M. Takahata, S. Tanaka, E. Tcherniaev, E. Safai Tehrani, M. Tropeano, P. Truscott, H. Uno, L. Urban, P. Urban, M. Verderi, A. Walkden, W. Wander, H. Weber, J. Wellisch, T. Wenaus, D. Williams, D. Wright, T. Yamada, H. Yoshida, and D. Zschesche, “Geant4—a simulation toolkit,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 506, no. 3, pp. 250–303, Jul. 2003. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900203013688>
- [227] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce Dubois, M. Asai, G. Barrand, R. Capra, S. Chauvie, R. Chytracsek, G. Cirrone, G. Cooperman, G. Cosmo, G. Cuttone, G. Daquino, M. Donszelmann, M. Dressel, G. Folger, F. Foppiano, J. Generowicz, V. Grichine, S. Guatelli, P. Gumplinger, A. Heikkinen, I. Hrivnacova, A. Howard, S. Incerti, V. Ivanchenko, T. Johnson, F. Jones, T. Koi, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, V. Lara, S. Larsson, F. Lei, O. Link, F. Longo, M. Maire, A. Mantero, B. Mascialino, I. McLaren, P. Mendez Lorenzo,

- K. Minamimoto, K. Murakami, P. Nieminen, L. Pandola, S. Parlati, L. Peralta, J. Perl, A. Pfeiffer, M. Pia, A. Ribon, P. Rodrigues, G. Russo, S. Sadilov, G. Santin, T. Sasaki, D. Smith, N. Starkov, S. Tanaka, E. Tcherniaev, B. Tome, A. Trindade, P. Truscott, L. Urban, M. Verderi, A. Walkden, J. Wellisch, D. Williams, D. Wright, and H. Yoshida, “Geant4 developments and applications,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, no. 1, pp. 270–278, Feb. 2006. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/1610988/>
- [228] G. Collaboration, “Book for application developers, release 11.0,” URL <http://cern.ch/geant4-userdoc/UsersGuides/ForApplicationDeveloper/BackupVersions/V11.0/fo/BookForApplicationDevelopers.pdf>, 2022.
- [229] —, “Book for toolkit developers, release 11.0,” URL <http://cern.ch/geant4-userdoc/UsersGuides/ForToolkitDeveloper/BackupVersions/V11.0/fo/BookForToolkitDevelopers.pdf>, 2022.
- [230] —, “Physics reference manual, release 11.0,” URL <http://cern.ch/geant4-userdoc/UsersGuides/PhysicsReferenceManual/BackupVersions/V11.0/fo/PhysicsReferenceManual.pdf>, 2022.
- [231] F. Salvat, J. M. Fernández-Varea, and J. Sempau Roma, “PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport,” 2009. [Online]. Available: <https://recercat.cat/handle/2072/190407>
- [232] M. Asai, M. A. Cortés-Giraldo, V. Giménez-Alventosa, V. Giménez Gómez, and F. Salvat, “The PENELOPE Physics Models and Transport Mechanics. Implementation into Geant4,” *Frontiers in Physics*, vol. 9, p. 738735, Dec. 2021. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2021.738735/full>
- [233] S. Perkins, D. Cullen, and S. Seltzer, “Tables and graphs of electron-interaction cross sections from 10 eV to 100 GeV derived from the LLNL Evaluated Electron Data Library (EEDL),  $Z = 1-100$ ,” Tech. Rep. UCRL-50400-Vol.31, 5691165, Nov. 1991. [Online]. Available: <http://www.osti.gov/servlets/purl/5691165-MTKrnf/>
- [234] D. Cullen, J. Hubbell, and L. Kissel, “EPDL97: the evaluated photo data library ‘97 version,” Tech. Rep. UCRL-50400-Vol.6-Rev.5, 295438, Sep. 1997. [Online]. Available: <http://www.osti.gov/servlets/purl/295438-uZu33l/webviewable/>
- [235] S. Incerti, G. Baldacchino, M. Bernal, R. Capra, C. Champion, Z. Francis, P. Guèye, A. Mantero, B. Mascialino, P. Moretto, P. Nieminen, C. Villagrasa, and C. Zacharatou, “THE GEANT4-DNA PROJECT,” *International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing*, vol. 01, no. 02, pp. 157–178, Jun. 2010. [Online]. Available: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S1793962310000122>
- [236] S. Guatelli, A. Mantero, B. Mascialino, P. Nieminen, and M. G. Pia, “Geant4 Atomic Relaxation,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 54, no. 3, pp. 585–593, Jun. 2007, conference Name: IEEE Transactions on Nuclear Science.
- [237] S. Incerti, B. Suerfu, J. Xu, V. Ivantchenko, A. Mantero, J. Brown, M. Bernal, Z. Francis, M. Karamitros, and H. Tran, “Simulation of Auger electron emission



- 
- from nanometer-size gold targets using the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 372, pp. 91–101, Apr. 2016. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X16001221>
- [238] S. Bakr, D. Cohen, R. Siegele, S. Incerti, V. Ivanchenko, A. Mantero, A. Rosenfeld, and S. Guatelli, “Latest Geant4 developments for PIXE applications,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 436, pp. 285–291, Dec. 2018. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X18305846>
- [239] S. T. Perkins, D. E. Cullen, M. H. Chen, J. Rathkopf, J. Scofield, and J. H. Hubbell, “Tables and graphs of atomic subshell and relaxation data derived from the LLNL Evaluated Atomic Data Library (EADL),  $Z = 1-100$ ,” Tech. Rep. UCRL-50400-Vol.30, 10121422, Oct. 1991. [Online]. Available: <http://www.osti.gov/servlets/purl/10121422/>
- [240] P. Arce, J. Ignacio Lagares, L. Harkness, D. Pérez-Astudillo, M. Cañadas, P. Rato, M. De Prado, Y. Abreu, G. De Lorenzo, M. Kolstein, and A. Díaz, “Gamos: A framework to do Geant4 simulations in different physics fields with an user-friendly interface,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 735, pp. 304–313, Jan. 2014. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900213012709>
- [241] D. Sarrut, N. Arbor, T. Baudier, D. Borys, A. Etxebeste, H. Fuchs, J. Gajewski, L. Grevillot, S. Jan, G. C. Kagadis, H. G. Kang, A. Kirov, O. Kochebina, W. Krzemien, A. Lomax, P. Papadimitroulas, C. Pommranz, E. Roncali, A. Rucinski, C. Winterhalter, and L. Maigne, “The OpenGATE ecosystem for Monte Carlo simulation in medical physics,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 67, no. 18, p. 184001, Sep. 2022. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ac8c83>
- [242] J. Schuemann, A. L. McNamara, J. Ramos-Méndez, J. Perl, K. D. Held, H. Paganetti, S. Incerti, and B. Faddegon, “TOPAS-nBio: An Extension to the TOPAS Simulation Toolkit for Cellular and Sub-cellular Radiobiology,” *Radiation Research*, vol. 191, no. 2, p. 125, Jan. 2018. [Online]. Available: <https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-191/issue-2/RR15226.1/TOPAS-nBio--An-Extension-to-the-TOPAS-Simulation-Toolkit/10.1667/RR15226.1.full>
- [243] B. Faddegon, J. Ramos-Méndez, J. Schuemann, A. McNamara, J. Shin, J. Perl, and H. Paganetti, “The TOPAS tool for particle simulation, a Monte Carlo simulation tool for physics, biology and clinical research,” *Physica Medica*, vol. 72, pp. 114–121, Apr. 2020. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179720300715>
- [244] Nuclear Energy Agency, *PENELOPE 2018: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport: Workshop Proceedings, Barcelona, Spain, 28 January – 1 February 2019*, ser. PENELOPE: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. OECD, Sep. 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1787/32da5043-en>

- [245] I. Kawrakow, E. Mainegra-Hing, D. Rogers, F. Tessier, and B. Walters, “Nrc report pirs-701: The egsnrc code system: Monte carlo simulation of electron and photon transport,” 2021.
- [246] G. Battistoni, T. Boehlen, F. Cerutti, P. W. Chin, L. S. Esposito, A. Fassò, A. Ferrari, A. Lechner, A. Empl, A. Mairani, A. Mereghetti, P. G. Ortega, J. Ranft, S. Roesler, P. R. Sala, V. Vlachoudis, and G. Smirnov, “Overview of the FLUKA code,” *Annals of Nuclear Energy*, vol. 82, pp. 10–18, Aug. 2015. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306454914005878>
- [247] A. Ferrari, P. Sala, R. Guaraldi, and F. Padoani, “An improved multiple scattering model for charged particle transport,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 71, no. 4, pp. 412–426, Sep. 1992. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168583X9295359Y>
- [248] A. Fassò, A. Ferrari, and P. R. Sala, “Electron-photon transport in fluka: Status,” in *Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications*, A. Kling, F. J. C. Barão, M. Nakagawa, L. Távorá, and P. Vaz, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2001, pp. 159–164.
- [249] F. Poignant, A. Ipatov, O. Chakchir, P.-J. Lartaud, E. Testa, B. Gervais, and M. Beuve, “Theoretical derivation and benchmarking of cross sections for low-energy electron transport in gold,” *The European Physical Journal Plus*, vol. 135, no. 4, p. 358, Apr. 2020. [Online]. Available: <https://link.springer.com/10.1140/epjp/s13360-020-00354-3>
- [250] S. Uehara, H. Nikjoo, and D. T. Goodhead, “Cross-sections for water vapour for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 38, no. 12, pp. 1841–1858, Dec. 1993. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/38/12/010>
- [251] D. Emfietzoglou, G. Papamichael, and H. Nikjoo, “Monte Carlo Electron Track Structure Calculations in Liquid Water Using a New Model Dielectric Response Function,” *Radiation Research*, vol. 188, no. 3, pp. 355–368, Sep. 2017. [Online]. Available: <http://www.bioone.org/doi/10.1667/RR14705.1>
- [252] M. Terrissol and A. Beaudré, “Simulation of Space and Time Evolution of Radiolytic Species Induced by Electrons in Water,” *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 31, no. 1-4, pp. 175–177, Jun. 1990. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/rpd/article/31/1-4/175/3107185>
- [253] M. Bordage, J. Bordes, S. Edel, M. Terrissol, X. Franceries, M. Bardiès, N. Lampe, and S. Incerti, “Implementation of new physics models for low energy electrons in liquid water in Geant4-DNA,” *Physica Medica*, vol. 32, no. 12, pp. 1833–1840, Dec. 2016. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179716309516>
- [254] C. Villagrasa, M. C. Bordage, M. Bueno, M. Bug, S. Chiriotti, E. Gargioni, B. Heide, H. Nettelbeck, A. Parisi, and H. Rabus, “ASSESSING THE CONTRIBUTION OF CROSS-SECTIONS TO THE UNCERTAINTY OF MONTE CARLO CALCULATIONS IN MICRO- AND NANODOSIMETRY,” *Radiation*

- 
- Protection Dosimetry*, vol. 183, no. 1-2, pp. 11–16, May 2019. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/rpd/article/183/1-2/11/5244127>
- [255] L. Urban, “A model for multiple scattering in GEANT4,” Geneva, Dec. 2006. [Online]. Available: <https://cds.cern.ch/record/1004190>
- [256] H. W. Lewis, “Multiple Scattering in an Infinite Medium,” *Physical Review*, vol. 78, no. 5, pp. 526–529, Jun. 1950. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.78.526>
- [257] V. N. Ivanchenko, O. Kadri, M. Maire, and L. Urban, “Geant4 models for simulation of multiple scattering,” *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 219, no. 3, p. 032045, Apr. 2010. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/219/3/032045>
- [258] I. Kawrakow and A. F. Bielajew, “On the representation of electron multiple elastic-scattering distributions for Monte Carlo calculations,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 134, no. 3-4, pp. 325–336, Mar. 1998. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X97007234>
- [259] I. Kawrakow, “Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version,” *Medical Physics*, vol. 27, no. 3, pp. 485–498, Mar. 2000. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.598917>
- [260] M. J. Berger and S. M. Seltzer, “Stopping powers and ranges of electrons and positrons,” Tech. Rep., Dec. 1982, publication Title: Unknown ADS Bibcode: 1982spre.reptR....B. [Online]. Available: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1982spre.reptR....B>
- [261] R. M. Sternheimer and R. F. Peierls, “General Expression for the Density Effect for the Ionization Loss of Charged Particles,” *Physical Review B*, vol. 3, no. 11, pp. 3681–3692, Jun. 1971. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.3.3681>
- [262] S. M. Seltzer and M. J. Berger, “Bremsstrahlung spectra from electron interactions with screened atomic nuclei and orbital electrons,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 12, no. 1, pp. 95–134, Aug. 1985. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168583X85907074>
- [263] ———, “Bremsstrahlung energy spectra from electrons with kinetic energy 1 keV–10 GeV incident on screened nuclei and orbital electrons of neutral atoms with  $Z = 1-100$ ,” *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, vol. 35, no. 3, pp. 345–418, Nov. 1986. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092640X86900148>
- [264] Y.-S. Tsai, “Pair production and bremsstrahlung of charged leptons,” *Reviews of Modern Physics*, vol. 46, no. 4, pp. 815–851, Oct. 1974. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.46.815>

- [265] L. Kissel, C. Quarles, and R. Pratt, “Shape functions for atomic-field bremsstrahlung from electrons of kinetic energy 1–500 keV on selected neutral atoms  $1 \leq Z \leq 92$ ,” *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, vol. 28, no. 3, pp. 381–460, May 1983. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092640X83900013>
- [266] “Processes.” [Online]. Available: <http://geant4-dna.in2p3.fr/styled-3/styled-8/index.html>
- [267] D. Emfietzoglou, K. Karava, G. Papamichael, and M. Moscovitch, “Monte Carlo simulation of the energy loss of low-energy electrons in liquid water,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, no. 15, pp. 2355–2371, Aug. 2003. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/48/15/308>
- [268] C. Champion, S. Incerti, H. Aouchiche, and D. Oubaziz, “A free-parameter theoretical model for describing the electron elastic scattering in water in the Geant4 toolkit,” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 78, no. 9, pp. 745–750, Sep. 2009. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X09001273>
- [269] I. Kyriakou, M. Šeffl, V. Nourry, and S. Incerti, “The impact of new Geant4-DNA cross section models on electron track structure simulations in liquid water,” *Journal of Applied Physics*, vol. 119, no. 19, p. 194902, May 2016. [Online]. Available: <https://pubs.aip.org/jap/article/119/19/194902/1079142/The-impact-of-new-Geant4-DNA-cross-section-models>
- [270] J. Bordes, S. Incerti, N. Lampe, M. Bardiès, and M.-C. Bordage, “Low-energy electron dose-point kernel simulations using new physics models implemented in Geant4-DNA,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 398, pp. 13–20, May 2017. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X17301635>
- [271] F. Salvat, A. Jablonski, and C. J. Powell, “elsepa—Dirac partial-wave calculation of elastic scattering of electrons and positrons by atoms, positive ions and molecules,” *Computer Physics Communications*, vol. 165, no. 2, pp. 157–190, Jan. 2005. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010465504004795>
- [272] D. Emfietzoglou and H. Nikjoo, “The Effect of Model Approximations on Single-Collision Distributions of Low-Energy Electrons in Liquid Water,” *Radiation Research*, vol. 163, no. 1, pp. 98–111, Jan. 2005. [Online]. Available: <http://www.bioone.org/doi/10.1667/RR3281>
- [273] J. M. Heller, R. N. Hamm, R. D. Birkhoff, and L. R. Painter, “Collective oscillation in liquid water,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 60, no. 9, pp. 3483–3486, May 1974. [Online]. Available: <https://pubs.aip.org/jcp/article/60/9/3483/87072/Collective-oscillation-in-liquid-water>
- [274] I. Kyriakou, S. Incerti, and Z. Francis, “Technical Note: Improvements in geant4 energy-loss model and the effect on low-energy electron transport in liquid water,” *Medical Physics*, vol. 42, no. 7, pp. 3870–3876, Jul. 2015. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.4921613>

- 
- [275] C. E. Melton, “Cross Sections and Interpretation of Dissociative Attachment Reactions Producing OH-, O-, and H- in H<sub>2</sub>O,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 57, no. 10, pp. 4218–4225, Nov. 1972. [Online]. Available: <https://pubs.aip.org/jcp/article/57/10/4218/698535/Cross-Sections-and-Interpretation-of-Dissociative>
- [276] S. Unezaki, K. Maruyama, J.-I. Hosoda, I. Nagae, Y. Koyanagi, M. Nakata, O. Ishida, M. Iwatsuru, and S. Tsuchiya, “Direct measurement of the extravasation of polyethyleneglycol-coated liposomes into solid tumor tissue by in vivo fluorescence microscopy,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 144, no. 1, pp. 11–17, Jan. 1996. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517396046741>
- [277] “NuDat 2.8 (Data Source: National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory based on ENSDF and the Nuclear Wallet Cards).” [Online]. Available: <https://www.nndc.bnl.gov/nudat3/chartNuc.jsp>
- [278] “Intel® Core™ i7-4770K Processor (8M Cache, up to 3.90 GHz) - Product Specifications.” [Online]. Available: <https://www.intel.com/content/www/us/en/products/sku/75123/intel-core-i74770k-processor-8m-cache-up-to-3-90-ghz/specifications.html>
- [279] I. Kyriakou, D. Emfietzoglou, V. Ivanchenko, M. C. Bordage, S. Guatelli, P. Lazarakis, H. N. Tran, and S. Incerti, “Microdosimetry of electrons in liquid water using the low-energy models of Geant4,” *Journal of Applied Physics*, vol. 122, no. 2, p. 024303, Jul. 2017. [Online]. Available: <https://pubs.aip.org/jap/article/122/2/024303/1063413/Microdosimetry-of-electrons-in-liquid-water-using>
- [280] P. Lazarakis, S. Incerti, V. Ivanchenko, I. Kyriakou, D. Emfietzoglou, S. Corde, A. B. Rosenfeld, M. Lerch, M. Tehei, and S. Guatelli, “Investigation of track structure and condensed history physics models for applications in radiation dosimetry on a micro and nano scale in Geant4,” *Biomedical Physics & Engineering Express*, vol. 4, no. 2, p. 024001, Feb. 2018. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2057-1976/aaa6aa>
- [281] I. Kyriakou, V. Ivanchenko, D. Sakata, M. Bordage, S. Guatelli, S. Incerti, and D. Emfietzoglou, “Influence of track structure and condensed history physics models of Geant4 to nanoscale electron transport in liquid water,” *Physica Medica*, vol. 58, pp. 149–154, Feb. 2019. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179719300018>
- [282] J. E. Sweezy, T. E. Booth, F. B. Brown, J. S. Bull, R. A. Forster, III, J. T. Goorley, H. G. Hughes, III, R. L. Martz, R. E. Prael, A. Sood, A. J. Zukaitis, R. C. Little, H. R. Trellue, M. C. White, M. B. Lee, and S. M. Girard, “MCNP - A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5 - Volume 1: Overview and Theory,” Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, USA, Tech. Rep. LA-UR-03-1987 (Revised 2/1/2008), April 2003. [Online]. Available: <http://permalink.lanl.gov/object/tr?what=info:lanl-repo/lareport/LA-UR-03-1987>
- [283] “Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement,” International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD (United States),

- Tech. Rep. ICRU-44, Jan. 1989. [Online]. Available: <https://www.osti.gov/biblio/10102048>
- [284] S. Asadi, M. Vaez-zadeh, S. F. Masoudi, F. Rahmani, C. Knaup, and A. S. Meigooni, “Gold nanoparticle-based brachytherapy enhancement in choroidal melanoma using a full Monte Carlo model of the human eye,” *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 16, no. 5, pp. 344–357, Sep. 2015. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1120/jacmp.v16i5.5568>
- [285] Y. Lin, H. Paganetti, S. J. McMahon, and J. Schuemann, “Gold nanoparticle induced vasculature damage in radiotherapy: Comparing protons, megavoltage photons, and kilovoltage photons,” *Medical Physics*, vol. 42, no. 10, pp. 5890–5902, Oct. 2015. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.4929975>
- [286] W. Sung, S.-J. Ye, A. L. McNamara, S. J. McMahon, J. Hainfeld, J. Shin, H. M. Smilowitz, H. Paganetti, and J. Schuemann, “Dependence of gold nanoparticle radiosensitization on cell geometry,” *Nanoscale*, vol. 9, no. 18, pp. 5843–5853, 2017. [Online]. Available: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C7NR01024A>
- [287] M. Laprise-Pelletier, Y. Ma, J. Lagueur, M.-F. Côté, L. Beaulieu, and M.-A. Fortin, “Intratumoral Injection of Low-Energy Photon-Emitting Gold Nanoparticles: A Microdosimetric Monte Carlo-Based Model,” *ACS Nano*, vol. 12, no. 3, pp. 2482–2497, Mar. 2018. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.7b08242>
- [288] W. Li, A. Belchior, M. Beuve, Y. Chen, S. Di Maria, W. Friedland, B. Gervais, B. Heide, N. Hocine, A. Ipatov, A. Klapproth, C. Li, J. Li, G. Multhoff, F. Poignant, R. Qiu, H. Rabus, B. Rudek, J. Schuemann, S. Stangl, E. Testa, C. Villagrasa, W. Xie, and Y. Zhang, “Intercomparison of dose enhancement ratio and secondary electron spectra for gold nanoparticles irradiated by X-rays calculated using multiple Monte Carlo simulation codes,” *Physica Medica*, vol. 69, pp. 147–163, Jan. 2020. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179719305320>
- [289] F. Poignant, C. Monini, E. Testa, and M. Beuve, “Influence of gold nanoparticles embedded in water on nanodosimetry for keV photon irradiation,” *Medical Physics*, vol. 48, no. 4, pp. 1874–1883, Apr. 2021. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14576>
- [290] E. Lechtman and J.-P. Pignol, “Interplay between the gold nanoparticle sub-cellular localization, size, and the photon energy for radiosensitization,” *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, p. 13268, Oct. 2017. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13736-y>
- [291] F. Rasouli, F. Masoudi, and S. Asadi, “On the importance of modeling gold nanoparticles distribution in dose-enhanced radiotherapy,” *International Journal of Nanomedicine*, vol. Volume 14, pp. 5865–5874, Jul. 2019. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC668143>
- [292] A. Konefal, W. Lniak, J. Rostocka, A. Orlef, M. Sokol, J. Kasperczyk, P. Jarzabek, A. Wrońska, and K. Rusiecka, “Influence of a shape of gold nanoparticles on the dose enhancement in the wide range of gold mass concentration for

- 
- high-energy X-ray beams from a medical linac,” *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, vol. 25, no. 4, pp. 579–585, Jul. 2020. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1507136720300833>
- [293] F. Abolaban and E. Taha, “A Monte Carlo study on the effect of nanoparticle shapes on dose enhancement and distribution using  $^{197}\text{Au}$  and  $^{195}\text{Pt}$ ,” *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, vol. 13, no. 1, pp. 698–703, Jan. 2020. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687850721003277>
- [294] “Amd ryzen™ threadripper™ 1950x processor.” [Online]. Available: <https://www.amd.com/en/products/cpu/amd-ryzen-threadripper-1950x>
- [295] M. Schürmann, J. Scholze, P. Müller, J. Guck, and C. J. Chan, “Cell nuclei have lower refractive index and mass density than cytoplasm,” *Journal of Biophotonics*, vol. 9, no. 10, pp. 1068–1076, Oct. 2016. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbio.201500273>
- [296] K. Kim and J. Guck, “The Relative Densities of Cytoplasm and Nuclear Compartments Are Robust against Strong Perturbation,” *Biophysical Journal*, vol. 119, no. 10, pp. 1946–1957, Nov. 2020. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006349520308092>
- [297] F. Hutchinson, “The molecular basis for radiation effects on cells,” *Cancer Research*, vol. 26, no. 9, pp. 2045–2052, Sep. 1966.
- [298] L. Pan, J. Liu, and J. Shi, “Cancer cell nucleus-targeting nanocomposites for advanced tumor therapeutics,” *Chemical Society Reviews*, vol. 47, no. 18, pp. 6930–6946, 2018. [Online]. Available: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C8CS00081F>
- [299] M. Deserno, “How to generate equidistributed points on the surface of a sphere,” *If Polymerforschung (Ed.)*, vol. 99, no. 2, 2004.
- [300] J. M. Fernández-Varea, X. Llovet, and F. Salvat, “Cross sections for electron interactions in condensed matter,” *Surface and Interface Analysis*, vol. 37, no. 11, pp. 824–832, Nov. 2005. [Online]. Available: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sia.2101>
- [301] H. T. Nguyen-Truong, “Penn Algorithm Including Damping for Calculating the Electron Inelastic Mean Free Path,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 119, no. 14, pp. 7883–7887, Apr. 2015. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpcc.5b00403>
- [302] W. Friedland, E. Schmitt, P. Kundrát, M. Dingfelder, G. Baiocco, S. Barbieri, and A. Ottolenghi, “Comprehensive track-structure based evaluation of DNA damage by light ions from radiotherapy-relevant energies down to stopping,” *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, p. 45161, Mar. 2017. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/srep45161>
- [303] Y. Matsuya, T. Kai, Y. Yoshii, Y. Yachi, S. Naijo, H. Date, and T. Sato, “Modeling of yield estimation for DNA strand breaks based on Monte Carlo simulations of electron track structure in liquid water,” *Journal of Applied Physics*, vol. 126, no. 12,

- p. 124701, Sep. 2019. [Online]. Available: <https://pubs.aip.org/jap/article/126/12/124701/1063354/Modeling-of-yield-estimation-for-DNA-strand-breaks>
- [304] M. De Falco, M. M. Pisano, and A. De Luca, “Embryology and Anatomy of the Skin,” in *Skin Cancer*, A. Baldi, P. Pasquali, and E. P. Spugnini, Eds. New York, NY: Springer New York, 2014, pp. 1–15. [Online]. Available: [https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7357-2\\_1](https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7357-2_1)
- [305] N. Yadav, S. Parveen, S. Chakravarty, and M. Banerjee, “Skin Anatomy and Morphology,” in *Skin Aging & Cancer*, A. Dwivedi, N. Agarwal, L. Ray, and A. K. Tripathi, Eds. Singapore: Springer Singapore, 2019, pp. 1–10. [Online]. Available: [http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-2541-0\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-2541-0_1)
- [306] K. Urban, S. Mehrmal, P. Uppal, R. L. Giese, and G. R. Delost, “The global burden of skin cancer: A longitudinal analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990–2017,” *JAAD International*, vol. 2, pp. 98–108, Mar. 2021. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666328720300730>
- [307] S. K. Hussain, J. Sundquist, and K. Hemminki, “Incidence Trends of Squamous Cell and Rare Skin Cancers in the Swedish National Cancer Registry Point to Calendar Year and Age-Dependent Increases,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 130, no. 5, pp. 1323–1328, May 2010. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15348144>
- [308] M. Simões, J. Sousa, and A. Pais, “Skin cancer and new treatment perspectives: A review,” *Cancer Letters*, vol. 357, no. 1, pp. 8–42, Feb. 2015. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383514006557>
- [309] S. Lautenschlager, “Radiation Therapy in Dermatology,” in *Skin Cancer*, A. Baldi, P. Pasquali, and E. P. Spugnini, Eds. New York, NY: Springer New York, 2014, pp. 425–434. [Online]. Available: [https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7357-2\\_27](https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7357-2_27)
- [310] H. Han, A. Gade, F. M. Ceci, A. Lawson, S. Auerbach, and M. S. Nestor, “Superficial radiation therapy for nonmelanoma skin cancer: A review,” *Dermatological Reviews*, vol. 3, no. 6, pp. 409–417, Dec. 2022. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/der2.174>
- [311] E. Yosef, N. Kurman, and D. Yaniv, “The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer,” *Cancers*, vol. 15, no. 9, p. 2408, Apr. 2023. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/9/2408>
- [312] L. Zeng, B. H. J. Gowda, M. G. Ahmed, M. A. S. Abourehab, Z.-S. Chen, C. Zhang, J. Li, and P. Kesharwani, “Advancements in nanoparticle-based treatment approaches for skin cancer therapy,” *Molecular Cancer*, vol. 22, no. 1, p. 10, Jan. 2023. [Online]. Available: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01708-4>
- [313] B. Babaye Abdollahi, R. Malekzadeh, F. Pournaghi Azar, F. Salehnia, A. R. Naseri, M. Ghorbani, H. Hamishehkar, and A. R. Farajollahi, “Main Approaches to Enhance Radiosensitization in Cancer Cells by Nanoparticles: A Systematic



- 
- Review,” *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, p. 1, Jul. 2020. [Online]. Available: <https://apb.tbzmed.ac.ir/Inpress/apb-28645>
- [314] R. Zein, W. Sharrouf, and K. Selting, “Physical Properties of Nanoparticles That Result in Improved Cancer Targeting,” *Journal of Oncology*, vol. 2020, pp. 1–16, Jul. 2020. [Online]. Available: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2020/5194780/>
- [315] A.-L. Bailly, F. Correard, A. Popov, G. Tselikov, F. Chaspoul, R. Appay, A. Al-Kattan, A. V. Kabashin, D. Braguer, and M.-A. Esteve, “In vivo evaluation of safety, biodistribution and pharmacokinetics of laser-synthesized gold nanoparticles,” *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, p. 12890, Sep. 2019. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-48748-3>
- [316] J. C. Forster, M. J. Douglass, W. M. Harriss-Phillips, and E. Bezak, “Development of an *in silico* stochastic 4D model of tumor growth with angiogenesis,” *Medical Physics*, vol. 44, no. 4, pp. 1563–1576, Apr. 2017. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.12130>
- [317] R. Bauer, “Distribution of Points on a Sphere with Application to Star Catalogs,” *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, vol. 23, no. 1, pp. 130–137, Jan. 2000. [Online]. Available: <https://arc.aiaa.org/doi/10.2514/2.4497>
- [318] J. M. C. Brown and F. J. Currell, “A local effect model-based interpolation framework for experimental nanoparticle radiosensitisation data,” *Cancer Nanotechnology*, vol. 8, no. 1, p. 1, Dec. 2017. [Online]. Available: <https://cancer-nano.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12645-016-0025-6>
- [319] V. E. Bellinzona, F. Cordoni, M. Missiaggia, F. Tommasino, E. Scifoni, C. La Tessa, and A. Attili, “Linking Microdosimetric Measurements to Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy: A Review of Theoretical Aspects of MKM and Other Models,” *Frontiers in Physics*, vol. 8, p. 578492, Feb. 2021. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.578492/full>
- [320] W. H. Green, K. F. Morse, J. L. Edwards, and A. B. Cогnetta, “Superficial Radiation Therapy Treatment Planning,” in *Radiation Therapy for Skin Cancer*, A. B. Cогnetta and W. M. Mendenhall, Eds. New York, NY: Springer New York, 2013, pp. 89–126. [Online]. Available: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-6986-5\\_9](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-6986-5_9)
- [321] R. Brun and F. Rademakers, “ROOT: An object oriented data analysis framework,” *Nucl. Instrum. Meth. A*, vol. 389, pp. 81–86, 1997.
- [322] F. Rademakers, P. Canal, A. Naumann, O. Couet, L. Moneta, V. Vassilev, S. Linev, D. Piparo, G. GANIS, B. Bellenot, E. Guiraud, G. Amadio, wverkerke, P. Mato, TimurP, M. Tadel, wlvav, E. Tejedor, J. Blomer, A. Gheata, S. Hageboeck, S. Roiser, marsupial, S. Wunsch, O. Shadura, A. Bose, CristinaCristescu, X. Valls, R. Isemann, and K. Albertsson, “root-project/root: v6.20/04,” Apr. 2020. [Online]. Available: <https://zenodo.org/record/3895855>
- [323] S. J. McMahon, “The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 64, no. 1, p. 01TR01, Dec. 2018. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aaf26a>

- [324] R. B. Hawkins, “A microdosimetric-kinetic model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 69, no. 6, pp. 739–755, Jan. 1996. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/095530096145481>
- [325] M. Scholz and G. Kraft, “Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles,” *Advances in Space Research*, vol. 18, no. 1-2, pp. 5–14, Jan. 1996. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/027311779500784C>
- [326] T. Pfuhl, T. Friedrich, and M. Scholz, “Comprehensive comparison of local effect model IV predictions with the particle irradiation data ensemble,” *Medical Physics*, vol. 49, no. 1, pp. 714–726, Jan. 2022. [Online]. Available: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.15343>
- [327] M. Scholz and G. Kraft, “Calculation of Heavy Ion Inactivation Probabilities Based on Track Structure, X Ray Sensitivity and Target Size,” *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 52, no. 1-4, pp. 29–33, Apr. 1994. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/rpd/article/52/1-4/29/3107940>
- [328] —, “The Physical and Radiobiological Basis of the Local Effect Model:A Response to the Commentary by R. Katz,” *Radiation Research*, vol. 161, no. 5, pp. 612–620, May 2004. [Online]. Available: <http://www.bioone.org/doi/10.1667/RR3174>
- [329] T. Friedrich, T. Pfuhl, and M. Scholz, “Update of the particle irradiation data ensemble (PIDE) for cell survival,” *Journal of Radiation Research*, vol. 62, no. 4, pp. 645–655, Jul. 2021. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jrr/article/62/4/645/6257042>
- [330] M. Beuve, G. Alphonse, M. Maalouf, A. Colliaux, P. Battiston-Montagne, P. Jalade, E. Balanzat, A. Demeyer, M. Bajard, and C. Rodriguez-Lafrasse, “Radiobiologic Parameters and Local Effect Model Predictions for Head-and-Neck Squamous Cell Carcinomas Exposed to High Linear Energy Transfer Ions,” *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*, vol. 71, no. 2, pp. 635–642, Jun. 2008. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607044690>
- [331] A. Sharmah, Z. Yao, L. Lu, and T. Guo, “X-ray-Induced Energy Transfer between Nanomaterials under X-ray Irradiation,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 120, no. 5, pp. 3054–3060, Feb. 2016. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpcc.5b11859>

## Биографија аутора

Слободан М. Милутиновић рођен је 4.3.1989. године, а своје детињство и рану младост (често на путу ка селу и натраг) провео је у Лешку, Косово и Метохија, Република Србија. Основну школу „Стана Бачанин” у Лешку завршио је 2004, а Математичку гимназију у Београду 2008. године. Основне академске студије Електротехничког факултета Универзитета у Београду, одсек за Физичку електронику, смер Биомедицински и еколошки инжењеринг, завршио је 2012. са просеком 9,18 и наградом *Siemens Prize* за најбољег дипломираног студента на смеру. Мастер студије Електротехничког факултета завршио је 2014. са просеком 10,00 и завршним радом „Недеструктивно одређивање просторне расподеле активности у стандардним контејнерима са радиоактивним отпадом”, израђеним у ЈП Нуклеарни објекти Србије, Сектору за развој и примену нуклеарних технологија. Исте године уписао је докторске студије Електротехничког факултета на модулу Нуклеарна, медицинска и еколошка техника.

У Институту за нуклеарне науке „Винча” био је запослен од 2013. до 2021, где је био ангажован на два пројекта: на пројекту технолошког развоја „Испитивање и верификација метода за мултидисциплинарне форензичке анализе у функцији непролиферације оружја за масовно уништење” и на теми „Физика изван Стандардног модела на неколајдерским и колајдерским експериментима”. Од 2019. ангажован је на међународном пројекту „*DARWIN: Dark Matter WIMP Search With Liquid Xenon*” као члан групе са Института „Винча”. На Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду запослен је од 2021. у звању асистента за ужу научну област Техничка физика.

У свом научно-истраживачком раду бави се применом нумеричких метода и теорије атомске и нуклеарне физике за анализу проблема у оквиру терапије зрачењем, медицинског имиџинга, примене и развоја детектора јонизујућег зрачења. Током докторских студија објавио је као коаутор три рада у врхунском међународном часопису (M21), два рада у истакнутом међународном часопису (M22) и два рада у међународном часопису (M23).

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Слободан Милутиновић

Број индекса 2014/5010

### Изјављујем

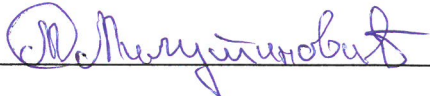
да је докторска дисертација под насловом

**Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 14.11.2023.

  
\_\_\_\_\_

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Слободан Милутиновић

Број индекса 2014 / 5010

Студијски програм Електротехника и рачунарство, модул Нуклеарна, медицинска и  
еколошка техника

Наслов рада Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији  
поспешеној металним наночестицама

Ментор др Милош Вујисић

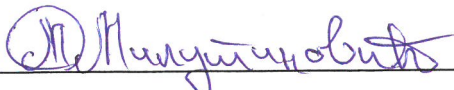
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 14.11.2023.

  
\_\_\_\_\_



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.