Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences
2026, Volume 14, No. 1: 61-75.

Original article

Investigation of the effect of nanoparticle physical parameters on the efficiency of proton therapy for brain tumors using Monte Carlo simulation

Parisa Bidokhti[1], Keyhandokht Karimi Shahri[1], Mahdi Ghorbani[2]

1. Department of Physics, Faculty of Science, University of Birjand, Birjand, Iran
2. Biomedical Engineering and Medical Physics Department, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: Keyhandokht Karimi Shahri, Department of Physics, Faculty of Science, University of Birjand, Birjand, Iran. e-mail: k.karimi@birjand.ac.ir

Received: 10 August 2025 Revised: 9 December 2025 Accepted: 17 December 2025

Keywords:
Proton Therapy, Nanoparticles, Monte Carlo Method, Radiation Dosage

Abstract

Background & Aim: Proton therapy is a highly effective method for treating complex cancers due to its precise dose distribution. However, enhancing its efficacy remains challenging. One promising approach is the use of nanoparticles as radiosensitizers. This study evaluates the effect of different nanoparticles on dose enhancement in proton therapy, using Monte Carlo simulation.

***Methods*:** A water phantom with dimensions of 13.2 × 17.2 × 13.2 cm^3 was placed at the center of a 100cm-radius world cell and contained a 2-cm cubic tumor and a 120 MeV proton beam was simulated using the MCNP6.1. Monte Carlo code. Gold, hafnium oxide, and iron oxide nanoparticles were homogeneously distributed within the tumor using repeated geometry. Fourteen simulations, each with 10^9 particles, were run to achieve <1% statistical error. The dose enhancement factor was then calculated, and the impact of nanoparticle size and concentration were investigated.

***Results*:** Gold nanoparticles at a concentration of 30 mg/mL and a size of 50 nm yielded the highest DEF (2.2%), while hafnium oxide and iron oxide nanoparticles showed lower enhancement. Increasing the concentration of nanoparticles resulted in a more than four-fold increase in the dose enhancement factor (from 0.5% to 2.2%), whereas increasing the size of nanoparticle reduced the dose enhancement factor from 2.2% to 1.71%. This suggests that concentration has a greater impact on the dose enhancement factor than size.

***Conclusion*:** Gold nanoparticles produced the highest dose enhancement due to their high density. Additionally, the concentration of nanoparticle has a greater impact on dose enhancement than their size. Therefore, selection of nanoparticle type and characteristics is crucial for improving proton therapy. Further studies are needed to understand biological effects of these nanoparticles.

How to Cite this Article: Bidokhti P, Karimi Shahri K, Ghorbani M. Investigation of the effect of nanoparticle physical parameters on the efficiency of proton therapy for brain tumors using Monte Carlo simulation. J Torbat Heydariyeh Univ Med Sci. 2026;14(1):61-75.DOI:

Copyright © 2026 Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cite.

مجله دانشگاه علوم پزشکی تربت‌حیدریه
دوره ۱۴. شماره ۱. بهار ۱۴۰۵

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر پارامترهای فیزیکی نانوذرات بر کارایی پروتون درمانی تومور مغزی با شبیه سازی مونت کارلو

پریسا بیدختی[۱]، کیهاندخت کریمی شهری[۱]، مهدی قربانی[۲]

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران
۲. گروه مهندسی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت:
۱۴۰۴/۰۵/۱۹
تاریخ بازنگری:
۱۴۰۴/۰۹/۱۸
تاریخ پذیرش:
۱۴۰۴/۰۹/۲۶

کلیدواژه‌ها:
پروتون‌درمانی، نانوذرات، مونت‌کارلو، دز تابشی

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت‌حیدریه محفوظ است.

چکیده

زمینه و هدف: پروتون‌درمانی به دلیل توزیع دز دقیق، روشی موثر برای درمان سرطان‌های پیچیده است. اما افزایش اثربخشی آن چالش دارد. استفاده از نانوذرات به‌عنوان افزایش‌دهنده حساسیت به تابش، رویکردی نوین است. این مطالعه، ارزیابی تأثیر نانوذرات مختلف بر افزایش دز در پروتون‌درمانی با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو است.

روش‌ها: فانتوم آب با ابعاد ۱۳/۲×۱۷/۲×۱۳/۲سانتی‌متر مکعب در مرکز سلول جهان به شعاع ۱۰۰ سانتی‌متر، شامل توموری مکعبی به ضلع ۲ سانتی‌متر و پرتو پروتونی با انرژی۱۲۰MeV در کد مونت‌کارلو MCNP6.1. شبیه‌سازی شد. نانوذرات طلا، اکسید هافنیوم و اکسید آهن به صورت هندسه تکرارشونده در تومور شبیه‌سازی و توزیع شدند. ۱۴ برنامه با 10^9 ذره جهت دستیابی به خطای ۱ درصد اجرا شد. در نهایت فاکتور افزایش دز محاسبه و اثر سایز و غلظت نانوذرات بر آن بررسی شد.

نتایج: نانوذرات طلا با غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و سایز ۵۰ نانومتر، بالاترین فاکتور افزایش دز را ایجاد کرد (۲/۲ درصد)، درحالی‌که اکسید هافنیوم و اکسید آهن اثر کمتری داشتند. افزایش غلظت نانوذرات، فاکتور افزایش دز را بیش از ۴ برابر (از ۰/۵ درصد به ۲/۲ درصد) افزایش داد، اما تغییر سایز نانوذرات، فاکتور افزایش دز را از ۲/۲ درصد به ۱/۷۱ درصد کاهش داد. از این رو غلظت نانوذرات بیش از سایز آن‌ها بر فاکتور افزایش دز اثر می‌گذارد.

نتیجه‌گیری: نانوذرات طلا به دلیل چگالی بالا، بیشترین افزایش دز را ایجاد کرد. همچنین غلظت نانوذرات بیش از سایز آن‌ها بر افزایش دز اثرگذار بود. انتخاب نوع و ویژگی نانوذرات در بهبود پروتون‌درمانی مهم است و بررسی‌های بیشتر برای درک اثرات بیولوژیکی ضرورت دارد.

نویسنده مسئول: کیهاندخت کریمی شهری، گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه بیرجند، بیرجند
آدرس پست الکترونیک: k.karimi@birjand.ac.ir

مقدمه

پروتون‌درمانی به‌دلیل مزایای چشمگیر آن مانند توزیع دز تطبیقی در محل تومور و متعاقبا خطر کمتر برای بافت‌های سالم اطراف، نسبت به روش‌های دیگر پرتودرمانی (از جمله پرتودرمانی با اشعه ایکس یا گاما) یک روش بسیار امیدوارکننده در درمان برخی سرطان‌های خاص، محسوب می‌شود (۱, ۲). علاوه بر این، پرتودرمانی در تومورهای بدخیم ناحیه سینوس و بینی به دلیل مجاورت آناتومیکی با اندام‌های حیاتی و حساس مانند ساختارهای بینایی و همچنین مقاومت برخی بافت‌ها مانند بافت‌های عصبی در برابر پرتوهای ایکس، با چالش‌های جدی مواجه است (۳). باوجود مزایای قابل توجه پروتون‌درمانی، مطالعاتی نشان می‌دهد که درصد قابل توجهی از بیماران تحت درمان با پروتون در معرض خطر بروز سمیت هستند (٤, ٥). بنابراین با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در این زمینه، همچنان به تحقیقات مستمر در جهت بهبود رویکردهای درمانی آن نیاز است تا نتایج درمانی دقیق‌تر و پایدارتری حاصل شود (٦). یکی از استراتژی‌هایی که در جهت افزایش اثربخشی پروتون‌درمانی مرسوم مورد بررسی گسترده‌ای قرار گرفته‌است و تحقیقات مرتبط با آن هنوز در حال انجام است، استفاده از نانوذرات با هدف افزایش حساسیت پرتویی در تومور می‌باشد.

نانوذرات به‌علت بالا بودن نسبت سطح به حجم، قابلیت نفوذپذیری زیادی در بافت‌های عمیق دارند. این نفوذپذیری و افزایش ماندگاری پس از تزریق به تومور، با تجمع نانوذرات در غلظت‌های بالا در بافت تومور، عملکرد هدف‌گیری بهتری را نشان می‌دهد (۷). در پروتون‌درمانی، نانوذرات از طریق تولید ذرات باردار ثانویه در اثر برهمکنش‌های هسته‌ای پروتون‌ها با هدف و یا تولید الکترون‌های ثانویه طی برهمکنش‌های یونیزاسیون پروتون‌ها با مواد با عدد اتمی بالا مانند طلا، اثرات بیولوژیکی پروتون‌های فرودی را بهبود می‌دهند (۸-۱۲). بررسی دقیق‌تر این پدیده‌ها نشان داده‌است که پروتون‌ها هنگام عبور از نانوذرات بخشی از انرژی خود را از دست می‌دهند. به بیان دیگر، پروتون‌ها در زمان خروج ازنانوذرات، نسبت به لحظه ورود سرعت و انرژی جنبشی کمتری دارند که این تغییر منجر به تاثیر بر مقدار انتقال انرژی خطی یا Linear Energy Transfer (LET) و در نتیجه اثربخشی بیولوژیکی آن‌ها می‌شود (۱۳).

تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که استفاده از نانوذرات در پروتون‌درمانی دز ذخیره‌شده در حجم تومور را افزایش می‌دهد و درنتیجه اثرات رادیوبیولوژیکی را در پروتون‌درمانی تقویت می‌کند. آزمایش‌های اولیه انجام‌شده توسط لیو و همکارانش، اثرات حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات را در پروتون‌درمانی اثبات کرد (١٤). کانینگهام و همکارانش در مطالعه آزمایشگاهی سلول‌های CHO-K1، گزارش کردند که استفاده از نانوذرات طلا در ترکیب با پرتودهی پروتونی می‌تواند به طور معناداری حساسیت سلول به تابش را افزایش دهد (۱۵). زویهوف و همکارانش نشان دادند که نانوذرات طلا با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن یا Reactive Oxygen Species (ROS) در طی تابش پروتونی، فرآیند آپوپتوز را تحریک کرده و آسیب غیرمستقیم سلولی را افزایش می‌دهند (١٦). همچنین، شلاثولتر و همکاران گزارش کردند که نانوذرات گادولینیوم موجب افزایش شکست‌های تک‌رشته‌ای یا Single-Strand Break (SSB) و دورشته‌ای یا Double-Strand Break (DSB) در مولکول DNA می‌شود که نشان‌دهنده پتانسیل این نانوذرات در تقویت اثرات پرتودرمانی است (۱۷). رشید و همکارانش نیز در مطالعه آزمایشگاهی نشان دادند که نانوذرات مختلف از جمله طلا، پلاتین، بیسموت و آهن می‌توانند حساسیت سلول‌های HCT116 به تابش پروتونی را افزایش دهند و حضور نانوذرات بیسموت بیشترین اثر را در افزایش تولید اکسیژن یگانه (singlet oxygen) داشت (۱۸). گرکن و همکارانش مطالعات آزمایشگاهی را برای بررسی اثرات بهبود دز ناشی از نانوذرات طلا و نانوذرات اکسید فلزی تحت تابش فوتون و پروتون انجام دادند (۱۹). یافته‌های آن‌ها افزایش قابل

توجه دز فیزیکی و فعالیت کاتالیزوری شیمیایی نانو ذرات اکسید هافنیوم را نشان داد. در مطالعه‌ای که توسط بررو و همکارانش انجام شده است، اثرات رادیوبیولوژیکی بهبود یافته نانوذرات مغناطیسی بر روی سلول‌های سرطانی پانکراس (BxPC3) در یک چارچوب درمانی ترکیبی پروتون‌درمانی و هایپرترمیا، بررسی شده‌است (۲۰). نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که نانوذرات مغناطیسی به طور قابل توجهی باعث ایجاد حساسیت به پرتو در این درمان ترکیبی شده‌اند که منجر به کاهش قابل توجه بقای سلول‌های سرطانی، افزایش عوامل کشنده DNA و افزایش تولید ROS شده‌است. این رویکرد سینرژیک به طور چشمگیری میزان مرگ و میر سلول‌های سرطانی را افزایش داده‌است.

در کنار این آزمایش‌ها، مطالعات شبیه‌سازی مونت‌کارلو به‌عنوان یک ابزار قدرتمند این تلاش‌ها را تکمیل کرده‌است و بینش‌های جدیدی در مورد مکانیسم بهبود تابش در اثر حضور نانوذرات ارائه داده‌است. طباخ در شبیه‌سازی با استفاده از کد Geant 4 به بررسی سهم دز پروتون‌ها و الکترون‌های ثانویه در افزایش دز ناشی از حضور نانوذرات طلا پرداخت و نشان داد که افزایش دز در پروتون‌درمانی عمدتاً به دلیل کاهش سرعت پروتون‌ها در حضور نانوذرات طلا و بدنبال آن افزایش LET آن‌هاست، نه به علت تولید الکترون‌های ثانویه. و این پدیده می‌تواند باعث کاهش دز رسیده به بافت‌های سالم شود که یک مزیت مهم به شمار می‌رود (۲۱). گنجه و همکارانش نیز در یک مطالعه شبیه‌سازی با استفاده از کد مونت‌کارلو (MCNP) اثر افزایش دز ناشی از نانوذرات پلاتین، طلا، نقره، ید و تیتانیوم اکساید را بررسی کردند و نشان دادند که نانوذرات پلاتین بیشترین فاکتور افزایش دز را نشان می‌دهند (۹).

باتوجه به بهبود اثرات پروتون‌درمانی در حضور نانوذرات، نانوذرات مختلفی توسط محققان در این زمینه مورد بررسی قرار گرفتند. در میان طیف وسیعی از نانوذرات با پتانسیل افزایش حساسیت پرتویی در پروتون‌درمانی، نانوذراتی که بیشترین بررسی‌ها روی آن‌ها انجام شده و مزایای متمایزی از خود نشان داده‌اند را می‌توان به دو گروه نانوذرات فلزی مانند طلا، پلاتین، گادولونیوم و نقره و نانوذرات اکسید فلزی مانند اکسید هافنیوم، اکسید آهن و اکسید تیتانیوم طبقه‌بندی کرد.

با وجود مطالعات فراوان روی نانوذرات طلا، داده‌های محدودی درباره تأثیر نانوذرات اکسید فلزی مانند اکسید هافنیوم و اکسید آهن در حساس‌سازی سلول‌ها به تابش پروتونی موجود است. همچنین، مقایسه جامع و همزمان نانوذرات مختلف در تحقیقات قبلی کمتر انجام شده است. مطالعه حاضر بر این نانوذرات کمتر بررسی‌شده، تمرکز یافته و اطلاعات جدیدی برای انتخاب بهینه نوع و ویژگی‌های نانوذرات در پروتون‌درمانی ارائه می‌دهد. یکی از نانوذرات انتخابی در این مطالعه، نانوذرات طلا به دلیل ویژگی‌های خاص آن است. نانوذرات طلا علی‌رغم هزینه نسبتا بالایی که دارند (۲۲)، به دلیل خصوصیات منحصر به فرد خود از جمله چگالی الکترونی بالا، سهولت سنتز، سایزهای متغیر، سمیت سلولی پائین، هدف‌گیری موثر تومور و پایداری شیمیایی، تبدیل به یکی از نویدبخش‌ترین نانوذرات فلزی در این زمینه شده‌اند (۲۳). اکسید هافنیوم نیز، به‌عنوان یک نانوذره اکسید فلزی، باتوجه به مزایای قابل توجه آن از جمله زیست‌سازگاری عالی، تجمع هدفمند در تومور و پایداری، مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است (۷). یکی دیگر از نانوذرات کم‌هزینه و پرکاربرد در پرتودرمانی به‌دلیل زیست‌سازگاری مطلوب، اکسیدآهن می‌باشد (۷).

در این مطالعه با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو، فاکتور افزایش دز فیزیکی ناشی از تابش پروتون با انرژی ۱۲۰ MeV (واقع در محدوده انرژی درمان)، دراثر حضور نانوذرات طلا، اکسید هافنیوم و اکسید آهن توزیع شده در حجم تومور برای یافتن بالاترین میزان اثربخشی محاسبه شد. علاوه بر این، اثرات تغییر پارامترهایی از جمله غلظت و سایز نانوذرات بر فاکتور افزایش دز نیز با هدف یافتن حالت بهینه مورد بررسی قرار

گرفته است. نتایج حاصل از این شبیه‌سازی نقش بسزایی در ارزیابی ویژگی‌های فرمولاسیون نانوذرات دارد که با هدف افزایش بهره‌وری پروتون‌درمانی طراحی شده‌است.

روش‌ها

شبیه سازی مونت‌کارلو

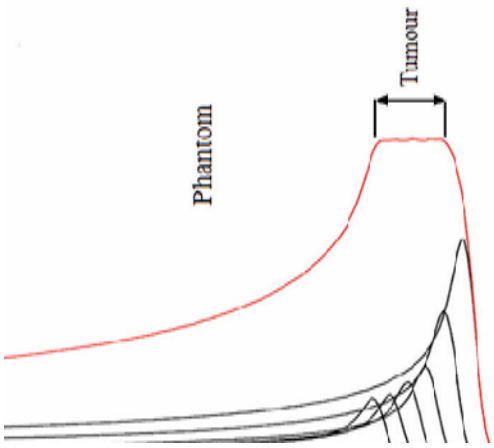
این مطالعه از روش شبیه‌سازی مونت‌کارلو با استفاده از کد MCNP6.1.0 انجام شده‌است. یک فانتوم آب با ابعاد ۱۳/۲×۱۷/۲×۱۳/۲ سانتی‌متر مکعب بر طبق بیشینه‌ی مقدار فانتوم مغز، بر اساس فانتوم‌های Medical Internal Radiation Dose (MIRD) و Oak Ridge National Laboratory (ORNL)، در نظر گرفته شد و داخل آن تومور مکعبی شکل به ضلع ۲ سانتی‌متر تعبیه گشت. تومور و فانتوم آب حاوی آن در مرکز یک سلول جهان به شعاع ۱۰۰ سانتی‌متر که از هوا پر شده است، قرار گرفت. برای مدل‌سازی پرتو پروتونی، چشمه صفحه‌ای با ابعاد ۲×۲ سانتی‌متر در فاصله ثابت ۵ سانتی‌متری فانتوم شبیه‌سازی شد. به‌گونه‌ای که پرتو پروتونی با انرژی مورد نظر به‌صورت عمود بر سطح فانتوم تابیده شود. با استفاده از کارت مد (Mode) تمام ذرات پروتون، الکترون و فوتون مورد ترابرد قرار گرفت و برهمکنش‌های قابل تعریف در کد برای ذرات فوق توسط کارت فیزیک (Phys) کنترل شده‌است. در مجموع ۱۴ برنامه، با تعداد 10^{9} ذره برای دستیابی به خطای نسبی کمتر از ۱٪ ردیابی شدند. برای محاسبه مقدار دز در تومور از تالی f8* استفاده شد. این تالی مقدار انرژی جذب‌شده از یک ذره در سلول را بر حسب MeV نشان می‌دهد. سپس برای محاسبه دز جذبی مقدار این تالی به جرم سلول برحسب کیلوگرم تقسیم می‌شود. مقدار تالی در سلول‌های مکعبی شکل با ابعاد ۱۰۰ میکرومتر محاسبه گردید. فاکتور افزایش دز یا Dose Enhancement Factor (DEF) با استفاده از رابطه ۱ محاسبه شد (۲۴):

$$DEF = \frac{D_{NP}}{D_{WNP}} \times 100$$

فرمول ۱

در این رابطه، D_{NP} نشان‌دهنده مقدار دز جذب‌شده در حجم هدف در حضور نانوذرات از جنس غیر از آب می‌باشد، در حالیکه D_{WNP} دز جذب‌شده در همان حجم هدف با فرض نانوذرات از جنس آب را نشان می‌دهد.

برای پوشش کامل تومور توسط پرتوهای پروتونی می‌بایست قله‌های براگ با وزن‌های مناسب ترکیب شوند تا پروفایلی یکنواخت از دز در سرتاسر حجم هدف ایجاد کرده و قله براگ پهن شده یا Spread-Out Bragg Peak (SOBP) تشکیل شود. برای انرژی اسمی MeV ۱۲۰، دز عمقی ناشی از ۱۴ باریکه تک انرژی پروتون از بازه ۱۱۲/۷۶۰۲ تا MeV ۱۲۵/۷۶۰۷ محاسبه و وزن مناسب برای هر قله براگ جهت تولید پیک براگ پهن‌شده در تومور محاسبه شد (شکل ۱).



شکل ۱: نمای شماتیک تک قله‌های براگ تشکیل‌دهنده یک SOBP

توزیع نانوذرات در تومور

در این مطالعه، نانوذرات طلا (۱۹/۳۲ گرم بر سانتی‌متر مکعب)، اکسید هافنیوم (۹/۶۸ گرم بر سانتی‌متر مکعب) و اکسید آهن (۵/۱ گرم بر سانتی‌متر مکعب) با استفاده از مدل نانو-شبکه، به‌عنوان مدلی واقع‌گرایانه برای شبیه‌سازی مقیاس نانو، شبیه‌سازی و در حجم تومور توزیع شدند. برای توزیع یکنواخت نانوذرات در حجم تومور، ابتدا جرم کل نانوذرات موجود در تومور با توجه به غلظت تعیین‌شده و جرم تومور محاسبه شد. سپس با استفاده از چگالی نانوذرات، حجم کل اشغال‌شده توسط نانوذرات به دست آمد.

از آنجا که سایز نانوذرات کروی مشخص بود، حجم یک نانوذره منفرد محاسبه شد و با تقسیم حجم کل نانوذرات بر حجم یک نانوذره، تعداد دقیق نانوذرات مورد نیاز برای توزیع در تومور تعیین گردید. به‌عنوان مثال برای توزیع نانوذرات طلا با قطر ۵۰ نانومتر و غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تعداد $۱/۹ \times ۱۰^{۱۴}$ نانوذره برای تومور با ابعاد ۲ سانتی‌متر مکعب نیاز است.

در مرحله بعد جهت مدل‌سازی هندسی و توزیع فضایی نانوذرات در کد MCNP، حجم تومور به کمک دستور LAT (Lattice) شبکه‌بندی شد. ابعاد هر وکسل با توجه به تعداد محاسبه‌شده نانوذرات و حجم تومور تعیین گردید، به‌طوری که در هر وکسل تنها یک نانوذره کروی قرار گیرد. برای پیاده‌سازی هندسه وکسل‌ها، از سطوح مستطیلی (RPP) که یکی از گزینه‌های تعریف حجم در کد MCNP است، استفاده شد. در نهایت با استفاده از دستور FILL محل قرارگیری هر وکسل در شبکه تعیین شده و به صورت منظم و یکنواخت در تمام حجم تومور قرار گرفت و به این ترتیب توزیع فضایی یکنواخت نانوذرات در مدل شبیه‌سازی ایجاد شد.

سه غلظت ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در تومور به عنوان غلظت مناسب که در اغلب مطالعات (۱۱, ۲۱, ۲۵-۲۷) ذکر شده‌است، برای بررسی اثر غلظت نانوذرات بر فاکتور افزایش دز در نظر گرفته شد. زیرا غلظت‌های پائین‌تر تاثیر بیولوژیکی کمی را نشان می‌دهد. برای ارزیابی تاثیر سایز نانوذرات بر فاکتور افزایش دز نیز نانوذرات کروی در سایزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ نانومتر شبیه‌سازی شدند.

علت این انتخاب استفاده از نانوذرات کوچک‌تر از ۲۰۰ نانومتر در حوزه پزشکی می‌باشد (۲۸, ۲۹). همچنین گزارش شده‌است که جذب بهینه نانوذرات در سلول‌های پستانداران برای نانوذرات با ابعاد ۵۰ نانومتر می‌باشد (۳۰). بنابراین سایز ۵۰ نانومتر به‌عنوان سایز مناسب و دو سایز ۱۰۰ و ۲۰۰ نانومتر برای ارزیابی اثر سایز بر فاکتور افزایش دز انتخاب شدند.

نتایج

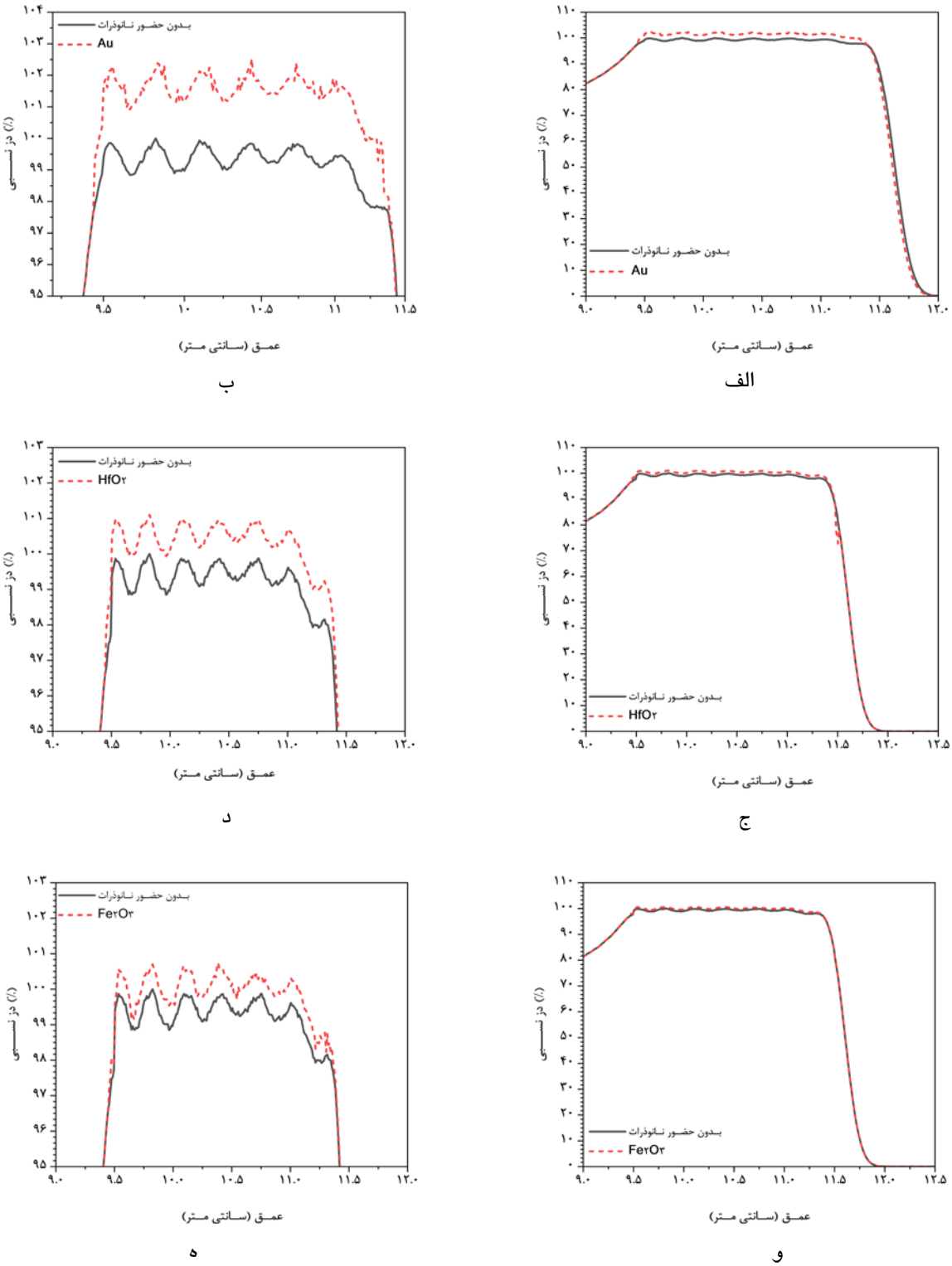
فاکتور افزایش دز نانوذرات مختلف

ابتدا جهت اعتبارسنجی مدل شبیه‌سازی شده، دز عمقی ناشی از باریکه براگ پهن شده در تومور معمولی (بدون حضور نانوذرات) در عمقی (فاصله ۱۰ سانتی‌متر از ابتدای فانتوم) متناظر با برد پروتون‌های با انرژی ۱۲۰MeV محاسبه شد. مقایسه نتایج با نتایج حاصل از مطالعه قربانی و همکاران که در شرایط مشابه از لحاظ ابعاد و جنس تومور و فانتوم و مشخصات چشمه انجام شده‌است (۳۱)، سازگاری قابل قبولی دارد. با محاسبه اختلاف دز در نقاط مختلف منحنی دز عمقی و نرمال‌سازی آن نسبت به مقادیر متناظر گزارش‌شده در مطالعه قربانی و همکاران، میانگین اختلاف دز برابر با ۲/۱۳٪ به دست آمد.

شکل ۲ منحنی دز عمقی محاسبه شده در حجم فانتوم، ناشی از تابش پروتون‌های ۱۲۰MeV به فانتوم در دو حالت حضور و عدم حضور نانوذرات را نشان می‌دهد. به منظور مشاهده بهتر تفاوت‌ها، نمای نزدیک نیز برای هر حالت گذاشته شده‌است (قسمت‌های ب، د، ه، و). در شکل ۳ نیز فاکتور افزایش دز در تومور نشان داده شده‌است. همان‌طور که در شکل ۲ و ۳ مشاهده می‌شود، بیشترین افزایش دز مربوط به نانوذرات طلا است. نتایج نشان می‌دهد که نانوذرات طلا در افزایش دز، عملکرد بهتری نسبت به سایر نانوذرات دارند.

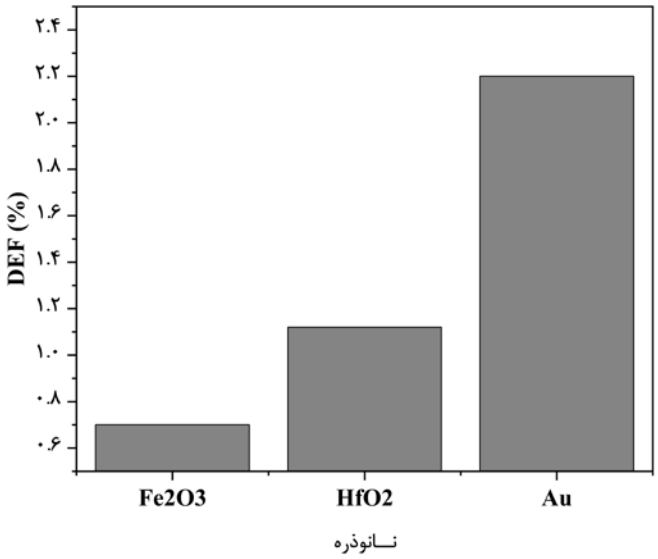
DEF در انرژی MeV ۱۲۰، ۲/۲٪ افزایش یافت که منجر به افزایش قابل توجه دز نسبت به سایر نانوذرات شد. این مقدار با نتایج مطالعه مالمیر و همکاران قابل مقایسه است (۳۲). در این مطالعه برای باریکه پروتون MeV ۱۰۰و نانوذرات طلا با غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، افزایش دزی در حدود ۱/۱٪ گزارش شده‌است. تفاوت بین دو مقدار می‌تواند تا حد زیادی ناشی از تفاوت در نحوه مدل‌سازی توزیع نانوذرات باشد. در مطالعه مالمیر و همکاران از روش توزیع اتمی برای تعریف نانوذرات استفاده شده بود، در حالی‌که در مطالعه حاضر، توزیع نانو-

شبکه‌ای برای نانوذرات در محیط تومور مدل‌سازی شده است که یک مدل واقع‌بینانه‌تر نسبت به توزیع اتمی محسوب می‌شود.



شکل ۲: دز عمقی نسبی و نمای نزدیک SOBP برای باریکه پروتونی MeV ۱۲۰برای نانوذرات طلا (الف و ب)، اکسید هافنیوم (ج و د) و اکسید آهن (و و ه) در غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و سایز ۵۰ نانومتر. مقادیر دز جذبی در حالت حضور نانوذرات، نسبت به مقادیر دز جذبی در حالت عدم حضور نانوذرات نرمال‌سازی شده‌است.

باتوجه به برتری نانوذرات طلا در افزایش دز ناشی از تابش پروتون در مقایسه با نانوذرات دیگر، در ادامه مطالعه، برای تعیین حساسیت نتایج به جزئیات مدل‌سازی در برآورد افزایش دز پروتون، مشخصه‌های فیزیکی نانوذرات نظیر غلظت و سایز مورد بررسی قرار گرفتند.



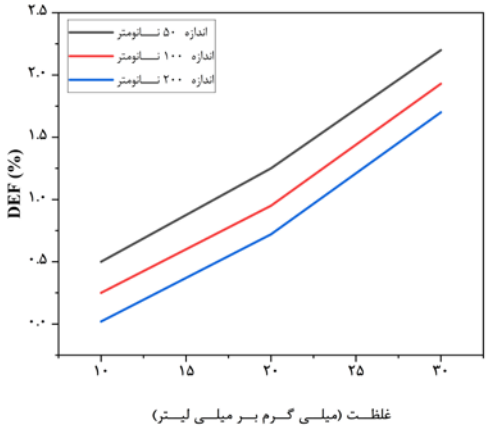
شکل ۳: فاکتور افزایش دز حاصل از نانوذرات طلا، اکسید آهن و اکسید هافنیوم در غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و سایز ۵۰ نانومتر

اثر غلظت و سایز نانوذرات بر فاکتور افزایش دز

در این قسمت از مطالعه به منظور بررسی اثر غلظت، شعاع نانوذرات طلا ثابت فرض شده‌است و غلظت از ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تا ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تغییر می‌کند. فاکتور افزایش دز برای غلظت‌های مختلف محاسبه شد و نتایج در جدول ۱-الف نشان داده شده‌است.

جدول۱ : تأثیر غلظت و سایز نانوذرات بر فاکتور افزایش دز (DEF). در بررسی غلظت، سایزنانوذرات برابر با ۵۰ نانومتر نگه‌داشته شد. در بررسی سایز، غلظت نانوذرات برابر ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر ثابت بود.

سناریو شبیه-سازی	پارامتر مورد بررسی	شرایط ثابت	مقدار پارامتر	DEF
الف	غلظت (میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)	سایز نانوذرات = (۵۰ نانومتر)	بدون حضور نانوذرات	-
			۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	٪۰/۵۰
			۲۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	٪۱/۲۵
			۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	٪۲/۲۰
ب	سایز (نانومتر)	غلظت = (۳۰ میلی گرم بر میلی لیتر)	بدون حضور نانوذرات	-
			۵۰ نانومتر	٪۲/۲۰
			۱۰۰ نانومتر	٪۱/۹۳
			۲۰۰ نانومتر	٪۱/۷۰



شکل ٤: نمودار فاکتور افزایش دز ناشی از نانوذرات طلا در غلظت‌ها و سایزهای مختلف

همان‌طور که مشاهده می‌شود، با افزایش غلظت نانوذرات، دز جذبی و درنتیجه فاکتور افزایش دز نیز افزایش می‌یابد. در واقع با سه برابر شدن غلظت میزان فاکتور افزایش دز ٤/٤ برابر می‌شود.

برای بررسی اثر سایز نانوذرات طلا، غلظت ثابت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در نظر گرفته شد و شعاع نانوذرات از ۵۰ نانومتر تا ۲۰۰ نانومتر تغییر داده‌شد. براساس نتایج ارائه شده در جدول ۱-ب ، برای یک غلظت ثابت با افزایش سایز نانوذرات تغییرات اندکی در فاکتور افزایش دز مشاهده می‌شود. به‌طوریکه با افزایش سایز نانوذرات از ۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر فاکتور افزایش دز از ۲/۲٪ به ۱/۷۱٪ کاهش می‌یابد. شکل ٤ نمودار وابستگی فاکتور افزایش دز به سایز و غلظت نانوذرات توزیع‌شده در حجم تومور را نشان می‌دهد.

نتایج حاکی از آن است که با افزایش غلظت نانوذرات، فاکتور افزایش دز به صورت خطی با شیب تندتری افزایش می‌یابد و این افزایش در یک سایز ثابت نزدیک به ۳٤۰٪ درصد می‌باشد. در مقابل سایز نانوذرات تاثیر محدودتری بر فاکتور افزایش دز دارد به‌طوریکه در غلظت ثابت این افزایش در حدود ۱۰٪ است. در واقع براساس یافته‌های ارائه شده، سایز نانوذرات توزیع‌شده در حجم هدف عامل تعیین‌کننده‌ای برای فاکتور افزایش دز نمی‌باشد و در مقابل غلظت نانوذرات یکی از مهم‌ترین عوامل افزایش دز ناشی از نانوذرات است.

بحث

در این پژوهش نقش نوع و پارامترهای فیزیکی نانوذرات مانند غلظت و سایز در افزایش دز پروتون‌درمانی با کمک شبیه‌سازی مونت کارلو مورد بررسی قرارگرفته است. در ابتدا فاکتور افزایش دز حاصل از نانوذرات طلا، اکسید آهن و اکسید هافنیوم در غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و سایز ۵۰ نانومتر مورد بررسی قرار گرفت که بیشترین فاکتور افزایش دز مربوط به نانوذرات طلا بود. علت این امر این است که هرچقدر عدد اتمی مربوط به نانوذرات بالاتر بوده و چگالی آن بیشتر باشد، پروتون‌ها به هنگام عبور از تومور آغشته به نانوذرات نسبت به حالت عدم حضور نانوذرات کندتر شده و میزان اتلاف انرژی جنبشی‌شان بیشتر است.

در واقع اتلاف انرژی پروتون‌ها به شدت تحت تأثیر چگالی محیط قرار دارد (۳۳). این تغییر در انرژی جنبشی بر مقدار LET انتقال یافته به تومور تاثیر گذاشته و موجب افزایش دز و به دنبال آن اثرات تخریبی بیشتری در حجم تومور می‌گردد. در مطالعه طباخ نیز به این مساله اشاره شده‌است (۲۱). در واقع پروتون‌ها در بدو ورود به ماده متحمل پراکندگی‌های متعددی می‌شوند که منجر به از دست دادن بخشی از انرژی جنبشی‌شان می‌گردد. همان‌طور که گفته شد، چگالی محیط نقش تعیین‌کننده‌ای در مکانیزم افت انرژی پروتون ایفا می‌کند. از این‌رو، نانوذرات با عدد اتمی بالا مانند طلا، علاوه بر ایجاد

بیشترین میزان برهمکنش با پروتون‌های تابشی و تولید انبوهی از الکترون‌های ثانویه از طریق فرآیند یونش اتم‌های طلا، منجر به اتلاف انرژی قابل توجه پروتون‌ها هنگام گذر از نانوذرات و به دنبال آن افزایش دز در ناحیه هدف می‌شوند. همچنین طبق مطالعات انجام شده، اثربخشی زیستی پروتون‌ها به‌عنوان تابعی از LET، به شدت تحت تأثیر انرژی جنبشی آن‌ها قرار می‌گیرد (۳۴, ۳۵). بنابراین انتظار می‌رود با کاهش انرژی جنبشی پروتون‌ها در برخورد با نانوذرات دارای عدد اتمی بالا و افزایش دز در ناحیه هدف، تاثیر بیولوژیکی آن‌ها نیز افزایش یابد (۲۱, ۳۳). مقایسه نتایج با مطالعه پیشین نیز مبین این پدیده است (۹, ۳۲, ۳۶).

با افزایش غلظت نانوذرات طلا از ۱۰ به ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، فاکتور افزایش دز برای نانوذرات طلا از ۰/۵٪ در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به ۲/۲٪ در غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر رسید. علت این امر آن است که با افزایش غلظت نانوذرات درناحیه تومور، تعداد اتم‌های نانوذرات در حجم تومور افزایش می‌یابد. هرچه تعداد نانوذرات در ناحیه هدف بیشتر باشد، احتمال برخورد پروتون‌ها با اتم‌های با عدد اتمی بالا افزایش یافته و تولید الکترون‌های ثانویه نیز افزایش می‌یابد. این الکترون‌ها با ایجاد یونش در اطراف خود منجر به آزادسازی انرژی بیشتری در حجم هدف می‌شوند.

علاوه بر این، با افزایش غلظت نانوذرات، LET و دز جذب‌شده در حجم تومور افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر، اثر تجمع نانوذرات طلا نه تنها به تولید الکترون‌های ثانویه محدود نمی‌شود، بلکه بر کاهش انرژی پروتون‌ها و تقویت اثرات بیولوژیکی ناشی از افزایش دز نیز تأثیرگذار است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که غلظت بهینه نانوذرات نقش کلیدی در تقویت اثر درمانی پروتون‌درمانی ایفا می‌کند و طراحی دقیق پارامترهای فیزیکی نانوذرات برای بهبود اثربخشی درمان بسیار حیاتی است.

نتایج این مطالعه نشان داد که برای یک غلظت ثابت با افزایش سایز نانوذره فاکتور افزایش دز کاهش می‌یابد. در واقع در یک غلظت ثابت، در اثر افزایش شعاع نانوذره میزان دز جذبی و به‌دنبال آن فاکتور افزایش دز کاهش می‌یابد. علت این امر آن است که در غلظت ثابتی از نانوذرات، هنگامی که نانوذره سایز کوچک‌تری داشته باشد، به تعداد بیشتری نانوذره احتیاج است. به‌عنوان مثال در یک تومور با ابعاد ۲ سانتی‌متر مکعب هنگامی که غلظت نانوذرات طلا در تومور ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر باشد، تعداد نانوذرات با سایز ۵۰ و ۲۰۰ نانومتر، به ترتیب $۲/۳۷\times۱۰^{۱۳}$ و $۳/۷۱\times۱۰^{۱۱}$ می باشد. بنابراین با کاهش تعداد نانوذرات در اثر افزایش سایز، احتمال برهمکنش پروتون‌ها با ناحیه هدف کاهش می‌یابد و به‌دنبال آن میزان دز جذبی در ناحیه تومور و فاکتور افزایش دز کاهش می‌یابد. زیرا در یک غلظت ثابت، نانوذرات بزرگ‌تر که تعدادشان کمتر است، نسبت به نانوذرات کوچک‌تر که تعداد بیشتری دارند، احتمال کمتری برای برخورد و برهم‌کنش با پروتون‌های فرودی دارند (۲۱).

باتوجه به اهمیت بررسی مکانیزم کندشدگی پروتون و تولید الکترون‌های ثانویه به‌عنوان دو برهمکنش غالب در ترکیب نانوذرات و پروتون‌درمانی، باید توجه داشت که در مقیاس نانومتری، برهم‌کنش نانوذرات فلزی با پرتوهای باردار تنها از طریق مدل‌های کلاسیک قابل توصیف نیست، زیرا بخش قابل توجهی از پاسخ فیزیکی نانوذره ناشی از پدیده‌های کوانتومی نظیر برانگیزش پلاسمون سطحی، تهییج الکترون‌های رسانش و تولید الکترون‌های ثانویه فوق‌کم‌انرژی است. در محدوده چند eV، این فرآیندها موجب ایجاد نوسانات جمعی الکترونی، افزایش تراکم بار سطحی و تقویت شدید میدان الکتریکی در ناحیه نزدیک به سطح نانوذره می‌شوند. پدیده‌ای که می‌تواند به‌طور محسوسی احتمال یونیزاسیون، گسیل الکترون اوژه و تولید رادیکال‌های فعال را افزایش دهد و در نهایت باعث افزایش دز موضعی در ابعاد چند نانومتر شود (۳۷). با این حال، کد MCNPاین رفتار الکترونی وابسته به کوانتوم را به‌صورت صریح مدل نمی‌کند و بر پایه مقاطع مؤثر میانگین‌گیری‌شده و برهم‌کنش‌های کلاسیک ماده-تابش عمل می‌کند. بنابراین مقادیر دز حاصل، بیانگر اثرات ماکروسکوپی حضور نانوذرات است.

براساس مطالعات متعدد انجام شده (۱۵, ۲۵, ۳۸-۴۲)، یکی از روش‌های نویدبخش برای افزایش حساسیت به تابش، استفاده از نانوذرات فلزی مانند طلا در توموری است که توسط ذرات باردار تابش می‌شود. طبق نتایج مطالعه حاضر و دیگر مطالعات (۴۰)، افزایش دز قابل توجهی در این روش درمانی مشاهده نشده‌است و باتوجه به بهبود درمانی مشاهده شده در مطالعات تجربی مانند (۴۳, ۴۴)، می‌توان نتیجه گرفت سایر اثرات مانند فرآیندهای زیستی یا شیمیایی ممکن است نقش اصلی را در افزایش آسیب سلولی داشته باشند.

از طرفی توانایی پروتون‌ها در ایجاد اثرات زیستی بستگی زیادی به انرژی جنبشی‌شان و در نتیجه به LET آن‌ها دارد (۳۴). بنابراین می‌توان کندشدگی پروتون‌ها در اثر برخورد با نانوذرات را به عنوان عامل بالقوه آسیب‌های سلولی در این روش درمانی دانست. همچنین استفاده از نانوذرات در پروتون درمانی مزیت فیزیکی دیگری نیز دارد. کندشدگی پروتون بعد از عبور از ناحیه SOBP منجر به حداقل رسیدن آسیب بافت سالم اطراف تومور می‌شود. لذا ضروریست تا جنبه های زیستی استفاده از نانوذرات در پروتون‌درمانی بیشتر مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه به بررسی اثر نوع و پارامترهای فیزیکی نانوذرات از جمله غلظت و سایز نانوذرات در افزایش دز پروتون تراپی با استفاده ازشبیه‌سازی مونت کارلو پرداخته‌است. در این راستا نانوذرات طلا، اکسید هافنیوم و اکسید آهن در هندسه مدل‌سازی شده توزیع شدند. مقادیر دز و فاکتور افزایش دز در فانتوم آب، منطبق بر بیشینه مقدار فانتوم مغز و سایز مغز فانتوم های MIRD و ORNL برای منبع پروتونی با انرژی ۱۲۰MeV محاسبه شد.

همان‌طور که مقایسه نتایج فاکتور افزایش دز نانوذرات مختلف نشان داد، نانوذرات طلا بیشترین افزایش دز را نشان دادند و دز ۲/۲٪ درصد افزایش یافت. سپس در راستای بررسی اهمیت جزئیات مدل شبیه‌سازی شده، تاثیر پارامترهای غلظت و سایز نانوذرات بر میزان افزایش دز بررسی شدند. نتایج نشان داد که نقش غلظت نانوذرات در حجم تومور نسبت به سایز نانوذرات پررنگ‌تر می‌باشد و سایز نانوذرات در یک غلظت ثابت نقش تعیین‌کننده ای در فاکتور افزایش دز در حجم هدف نخواهد داشت. نتایج این مطالعه بر اهمیت انتخاب نوع و خصوصیات فیزیکی نانوذرات در بهبود طرح‌های درمان با استفاده از پرتوهای پروتونی تاکید دارد. لذا باتوجه به افزایش توسعه نانوذرات برای بهبود دز پروتون‌درمانی، بررسی‌های دقیق‌تر اثرات بیولوژیکی و مکانیزم تخریب DNA در نانوذراتی که اثرات بهینه‌تری در افزایش دز ناشی از پرتوهای پروتون دارند، ضروری به حساب می‌آید. همان‌طور که گفته شد کد MCNP به طور کلی در مدل کردن رفتار کوانتومی ذرات محدودیت دارد.

در مقابل، کدهایی مانند Geant ٤ خصوصا بسته DNA-٤ GENT قادر به مدل‌سازی دقیق‌تر تحریکات الکترونی، فرایندهای تک‌الکترونی و اثرات سطحی در انرژی‌های پایین با نانوذرات هستند (۴۵). به‌کارگیری این کد می‌تواند برآورد کامل‌تری از توزیع دز در مجاورت نانوذره ارائه دهد. در ادامه این مطالعه پیشنهاد می‌گردد که از این کد استفاده شود و نتایج مبتنی بر کد MCNP را از نظر فیزیکی تکمیل نماید.

تشکر و قدردانی

از حمایت و همکاری ارزشمند معاونت پژوهش، فناوری و نوآوری دانشگاه بیرجند برای ارائه گواهی اخلاق با شماره ٤٦٧١/ص/١٤٠٤ صمیمانه تشکر می‌نماییم. همچنین از مرکز خدمات محاسبات سنگین دانشگاه بیرجند بابت فراهم‌سازی زیرساخت محاسباتی و همکاری ارزشمند در اجرای شبیه‌سازی‌های مبتنی بر مونت‌کارلو صمیمانه قدردانی می‌نماییم.

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافعی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان:

(۱) مفهوم‌پردازی و طراحی مطالعه، یا جمع‌آوری داده‌ها، یا تجزیه‌وتحلیل و تفسیر داده‌ها: همه نویسندگان

(۲) تهیه پیش‌نویس مقاله یا بازبینی آن جهت تدوین محتوای اندیشمندانه: همه نویسندگان

(۳) تائید نهایی دست‌نوشته پیش از ارسال به مجله: همه نویسندگان

References

1. Suit H, DeLaney T, Goldberg S, Paganetti H, Clasie B, Gerweck L, et al. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. Radiotherapy and Oncology. 2010;95(1):3–22.

https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.015

2. Howard ME, Beltran C, Anderson S, Tseung WC, Sarkaria JN, Herman MG. Investigating dependencies of relative biological effectiveness for proton therapy in cancer cells. International journal of particle therapy. 2017;4(3):12–22.

https://doi.org/10.14338/IJPT-17-00031.1

3. Vasudevan SS, Candelo E, Sharifi A, Ma DJ, Patel SH, Routman DM, et al. Survival, Tumor Control, and Safety Outcomes of Proton Therapy in Sinonasal Cancer Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Head & Neck. 2025;47(4):1291–305.

https://doi.org/10.1002/hed.28082

4. Frank SJ, Cox JD, Gillin M, Mohan R, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2014;89(4):846–53.

https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.019

5. Hutcheson K, Lewin J, Garden A, Rosenthal D, Weber R, William W, et al. Early experience with IMPT for the treatment of oropharyngeal tumors: Acute toxicities and swallowing-related outcomes. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2013;87(2):S604.

https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.1597

6. Carbone GG, Mariano S, Gabriele A, Cennamo S, Primiceri V, Aziz MR, et al. Exploring the potential of gold nanoparticles in proton therapy: Mechanisms, advances, and clinical horizons. Pharmaceutics. 2025;17(2):176.

https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020176

7. Ma J, Shen H, Mi Z. Enhancing proton therapy efficacy through nanoparticle-mediated radiosensitization. Cells. 2024;13(22):1841.

https://doi.org/10.3390/cells13221841

8. Hosobuchi M, Kataoka J, Yokokawa H, Okazaki Y, Hirayama R, Inaniwa T, et al. Experimental verification of efficacy of pBCT in terms of physical and biological aspects. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. 2023;1045:167537.

https://doi.org/10.1016/j.nima.2022.167537

9. Ahmadi Ganjeh Z, Salehi Z. Monte Carlo study of nanoparticles effectiveness on the dose enhancement when irradiated by protons. AIP Advances. 2023;13(3).

https://doi.org/10.1063/5.0135572

10. Huynh NH, Chow JC. DNA dosimetry with gold nanoparticle irradiated by proton beams: A Monte Carlo study on dose enhancement. Applied Sciences. 2021;11(22):10856.

https://doi.org/10.3390/app112210856

11. Velten C, Tomé WA. Reproducibility study of Monte Carlo simulations for nanoparticle dose enhancement and biological modeling of cell survival curves. Biomedical Physics & Engineering Express. 2023;9(4):045004.

https://doi.org/10.1088/2057-1976/acd1f1

12. Ahn SH. Monte Carlo investigation of dose enhancement due to gold nanoparticle in carbon-12, helium-4, and proton beam therapy. Progress in Medical Physics. 2022;33(4):114–20.

https://doi.org/10.14316/pmp.2022.33.4.114

13. Powers S. Ranges for protons and alpha particles. icru report 49. Bethesda, MD. 1993.

14. Liu C-J, Wang C-H, Chen S-T, Chen H-H, Leng W-H, Chien C-C, et al. Enhancement of cell radiation sensitivity by pegylated gold nanoparticles. Physics in Medicine & Biology. 2010;55(4):931.

https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/4/002

15. Cunningham C, de Kock M, Engelbrecht M, Miles X, Slabbert J, Vandevoorde C. Radiosensitization effect of gold nanoparticles in proton therapy. Frontiers in Public Health. 2021;9:699822.

https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.699822

16. Zwiehoff S, Johny J, Behrends C, Landmann A, Mentzel F, Bäumer C, et al. Enhancement of proton therapy efficiency by

noble metal nanoparticles is driven by the number and chemical activity of surface atoms. Small. 2022;18(9):2106383.

https://doi.org/10.1002/smll.202106383

17. Schlathölter T, Eustache P, Porcel E, Salado D, Stefancikova L, Tillement O, et al. Improving proton therapy by metal-containing nanoparticles: Nanoscale insights. International journal of nanomedicine. 2016:1549–56.

https://doi.org/10.2147/IJN.S99410

18. Rashid RA, Abidin SZ, Anuar MAK, Tominaga T, Akasaka H, Sasaki R, et al. Radiosensitization effects and ROS generation by high Z metallic nanoparticles on human colon carcinoma cell (HCT116) irradiated under 150 MeV proton beam. OpenNano. 2019;4:100027.

https://doi.org/10.1016/j.onano.2018.100027

19. Gerken LR, Gogos A, Starsich FH, David H, Gerdes ME, Schiefer H, et al. Catalytic activity imperative for nanoparticle dose enhancement in photon and proton therapy. Nature communications. 2022;13(1):3248.

https://doi.org/10.1038/s41467-022-30982-5

20. Brero F, Calzolari P, Albino M, Antoccia A, Arosio P, Berardinelli F, et al. Proton therapy, magnetic nanoparticles and hyperthermia as combined treatment for pancreatic BxPC3 tumor cells. Nanomaterials. 2023;13(5):791.

https://doi.org/10.3390/nano13050791

21. Tabbakh F. Significance of the proton energy loss mechanism to gold nanoparticles in proton therapy: a Geant4 simulation. Scientific Reports. 2024;14(1):24978.

https://doi.org/10.1038/s41598-024-76244-w

22. Cao Y, Zhou X, Nie Q, Zhang J. Inhibition of the thioredoxin system for radiosensitization therapy of cancer. European Journal of Medicinal Chemistry. 2024;268:116218.

https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116218

23. Shrestha S, Cooper LN, Andreev OA, Reshetnyak YK, Antosh MP. Gold nanoparticles for radiation enhancement in vivo. Jacobs journal of radiation oncology. 2016;3(1):026.

24.Tsiamas P, Liu B, Cifter F, Ngwa WF, Berbeco RI, Kappas C, et al. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement. Physics in Medicine & Biology. 2013;58(3):451.

https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/3/451

25. Akhdar H, Alanazi R, Alanazi N, Alodhayb A. Secondary electrons in gold nanoparticle clusters and their role in therapeutic ratio: the outcome of a Monte Carlo simulation study. Molecules. 2022;27(16):5290.

https://doi.org/10.3390/molecules27165290

26. Mohseni M, Kazemzadeh A, Ataei N, Moradi H, Aliasgharzadeh A, Farhood B. Study on the dose enhancement of gold nanoparticles when exposed to clinical electron, proton, and alpha particle beams by means of Geant4. Journal of Medical Signals & Sensors. 2020;10(4):286–94.

https://doi.org/10.4103/jmss.JMSS_58_19

27. Ghita M, McMahon SJ, Taggart LE, Butterworth KT, Schettino G, Prise KM. A mechanistic study of gold nanoparticle radiosensitisation using targeted microbeam irradiation. Scientific reports. 2017;7(1):44752.

https://doi.org/10.1038/srep44752

28. Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, Alshehri OY, Aldughaim MS. Nanoparticles as drug delivery systems: a review of the implication of nanoparticles' physicochemical properties on responses in biological systems. Polymers. 2023;15(7):1596.

https://doi.org/10.3390/polym15071596

29. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. Physics in Medicine & Biology. 2004;49(18):N309.

https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/18/N03

30. Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WC. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. Nano letters. 2006;6(4):662–8.

https://doi.org/10.1021/nl052396o

31. Ghorbani M, Jia SB, Khosroabadi M, Sadoughi HR, Knaup C. Evaluation of the effect of soft tissue composition on the characteristics of spread-out Bragg peak in proton therapy. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2017;13(6):974–80.

https://doi.org/10.4103/0973-1482.220420

32. Malmir S, Molavi AA, Mohammadi S. The evaluation of dose enhancement within gold nanoparticle radio-sensitized tumor using proton therapy. Journal of Isfahan Medical School. 2016;34(408):1414–22.

https://doi.org/10.5812/rro.11076

33. Carron NJ. An introduction to the passage of energetic particles through matter: Taylor & Francis; 2006.

https://doi.org/10.1201/9781420012378

34. Friedland W, Schmitt E, Kundrát P, Dingfelder M, Baiocco G, Barbieri S, et al. Comprehensive track-structure based evaluation of DNA damage by light ions from radiotherapy-relevant energies down to stopping. Scientific reports. 2017;7(1):45161.

https://doi.org/10.1038/srep45161

35. Barendsen G. The relationships between RBE and LET for different types of lethal damage in mammalian cells: biophysical and molecular mechanisms. Radiation research. 1994;139(3):257–70.

https://doi.org/10.2307/3578823

36. Martínez-Rovira I, Prezado Y. Evaluation of the local dose enhancement in the combination of proton therapy and nanoparticles. Medical physics. 2015;42(11):6703–10.

https://doi.org/10.1118/1.4934370

37. Verkhovtsev AV, Korol AV, Solov'yov AV. Revealing the mechanism of the low-energy electron yield enhancement from sensitizing nanoparticles. Physical Review Letters. 2015;114(6):063401.

https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.114.063401

38. Peukert D, Kempson I, Douglass M, Bezak E. Gold nanoparticle enhanced proton therapy: A Monte Carlo simulation of the effects of proton energy, nanoparticle size, coating material, and coating thickness on dose and radiolysis yield. Medical Physics. 2020;47(2):651–61.

https://doi.org/10.1002/mp.13923

39. Rajabpour S, Saberi H, Rasouli J, Jabbari N. Comparing Geant4 physics models for proton-induced dose deposition and radiolysis enhancement from a gold nanoparticle. Scientific Reports. 2022;12(1):1779.

https://doi.org/10.1038/s41598-022-05748-0

40. Sotiropoulos M, Taylor M, Henthorn N, Warmenhoven J, Mackay R, Kirkby K, et al. Geant4 interaction model comparison for dose deposition from gold nanoparticles under proton irradiation. Biomedical Physics & Engineering Express. 2017;3(2):025025.

https://doi.org/10.1088/2057-1976/aa69cc

41. Belousov A, Morozov V, Krusanov G, Moiseev A, Davydov A, Shtil A, et al. The change in the linear energy transfer of a clinical proton beam in the presence of gold nanoparticles. Biophysics. 2020;65(4):541–7.

https://doi.org/10.1134/S0006350920040053

42. McKinnon S, Guatelli S, Incerti S, Ivanchenko V, Konstantinov K, Corde S, et al. Local dose enhancement of proton therapy by ceramic oxide nanoparticles investigated with Geant4 simulations. Physica Medica. 2016;32(12):1584–93.

https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.11.112

43. Polf JC, Bronk LF, Driessen WH, Arap W, Pasqualini R, Gillin M. Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles. Applied physics letters. 2011;98(19).

https://doi.org/10.1063/1.3589914

44.Penninckx S, Heuskin A-C, Michiels C, Lucas S. Gold nanoparticles as a potent radiosensitizer: A transdisciplinary approach from physics to patient. Cancers. 2020;12(8):2021.

https://doi.org/10.3390/cancers12082021

45. Kyriakou I, Sakata D, Tran HN, Perrot Y, Shin W-G, Lampe N, et al. Review of the Geant4-DNA simulation toolkit for radiobiological applications at the cellular and DNA level. Cancers. 2021;14(1):35.

https://doi.org/10.3390/cancers14010035