

A Monte Carlo Study of Secondary Electron Production from Gold Nanoparticle in Kilovoltage and Megavoltage X-rays

Chul-Hwan Hwang,¹ Se-Sik Kang,² Jung-Hoon Kim^{2,*}

¹Departments of Radiation Oncology, Pusan National University Hospital

²Departments of Radiological Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan

Received: February 18, 2016. Revised: March 05, 2016. Accepted: April 25, 2016

ABSTRACT

This study investigated relationship between secondary electrons produced from single gold nanoparticle as a result of its interaction with radiation and particle size and incidence energy, provided basic data related to the dose enhancement effect based on gold nanoparticles. Monte Carlo simulation was applied by using MCNPX MC code, 50, 100, 150 kV and 6, 15 MV x-ray energy was used. In a water phantom, single gold nanoparticles that are 30, 50, 70, 90, and 110 nm in diameter were placed and the tally volume was designated at every 10 nm. Difference in electrons produced from gold nanoparticles was normalized based on absence of nanoparticle. When the X ray energy decreased and the diameter of gold particles increased, more electrons were produced. When the energy was lower, in the linear formula related to nanoparticle size and electron production, the gradient was higher. And, in comparison to the MV X-ray, at kV X-ray, significantly more electrons were produced. This study can be used as data to understand the dose enhancement effect based on gold nanoparticles, and further research related to various materials that dose enhancement including gold nanoparticles needs to be conducted.

Keywords: Gold nanoparticle, Dose enhancement, Monte Carlo

I. INTRODUCTION

방사선치료는 주변 정상장기를 충분히 보호함과 동시에 종양조직에는 충분한 선량을 조사함으로써 치료 효과를 높이는 것이 목적이다. 종양조직의 치료효과를 높이는 방법으로는 적절한 방사선치료 방법의 적용 및 항암제 동시 투여, 온열 치료, 방사선 선량 증가제 등이 있다.^[1-5]

방사선 선량 증가제(dose enhancement agent)는 높은 원자번호와 전자밀도를 가지는 물질이 조직 내에서 방사선과 상호작용 함에 따라 발생하는 2차 전자의 영향으로 이러한 물리적 현상은 광전효과(photoelectric effect), 콤프턴 산란(compton scattering) 등으로 설명할 수 있다.^[4] 선량 증가 현상은 상대적 생물학적 효과비(relative biological effectiveness, RBE)를 높이게 되고,

종양조직에 보다 많은 선량을 전달하여 치료 효과 향상을 기대할 수 있다.^[5] 이러한 효과는 선량 증가제의 종류, 입자의 크기, 물질 내 농도와 입사 방사선의 선질에 따라 차이를 보이게 된다. 선량 증가 물질로는 금(anrum, Au), 가돌리늄(gadolinium, Gd), 요오드(iodine, I) 등이 사용되며^[6], 화학적 안정성이 높으면서 높은 원자번호를 가지는 물질을 종양조직 내에 투여함으로써 방사선의 흡수 단면적을 높이는 방법이 이용된다.^[7,8] 또한 방사선 저항성이 높은 것으로 알려진 악성 흑색 종의 경우, 금 입자를 투여하여 치료하였을 때 민감도가 증가하여 2배 이상의 선량 증가비(dose enhancement factor, DEF)가 보고된 바 있다.^[9] 또한 종양조직의 맥관 구조 (vasculature system)는 400 nm 이하의 흡수홀(pores)을 가지고 있어 조직내 침투가 용이하도록 1-150 nm의 나노입자(nanoparticle)를 사용하여 EPR(enhanced permeability and retention)효과를 높일 수 있다.^[10-11]

나노입자의 크기와 농도가 높을수록 선량 증가 효과가 증가하는 것으로 보고되고 있다.^[12] 이러한 선량 증가 효과는 물질과 상호작용으로 발생하는 2차 전자의 발생 효율로 부터 기인하며, 이는 결국 조직 내에서의 2차 전자의 발생량에 의존하게 된다.^[13]

이에 본 연구는 입자의 크기와 방사선 선질에 따라 단일 금 나노입자로부터 발생하는 2차 전자의 발생량과 입자 크기와 선질 간의 관계를 Monte Carlo 시뮬레이션 기법을 적용하여 분석하고자 한다.

II. MATERIAL AND METHODS

2.1 Monte Carlo 모델링

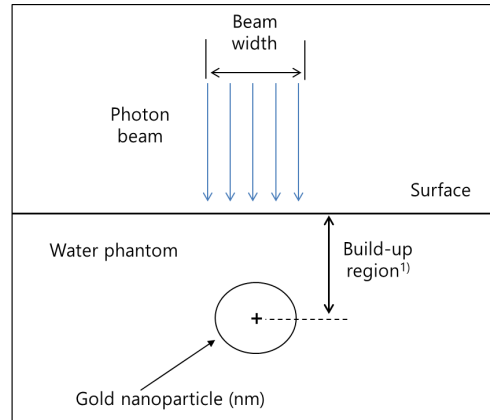
Monte Carlo 시뮬레이션 기법은 MCNPX MC code (version 2.6.0)를 사용하였으며, 금 나노입자로부터의 2차 전자의 발생을 알아보기 위해서 입자 중심에서 250 nm 까지 10 nm 간격으로 계수 셀(tally cell)을 지정하였다. X선 선질은 활용도를 고려하여 50, 100, 150 kV 와 6, 15 MV 에너지를 사용하였다. kV X선 스펙트럼은 IPEM(institute of physics and engineering in medicine) report number 78을 기반으로 한 스펙트럼 계산 프로그램인 스펙트럼 프로세서(spectrum process)로 부터 획득하였으며,^[14,15] MV X선은 Varian사의 2300 C/D 선형가속기의 에너지 스펙트럼을 사용하였다.^[16]

선속은 팬텀의 수직 방향에서 입사하였으며, 거리는 선질의 스펙트럼 특성^[16]을 고려하여 10 cm로 지정하였다. 입자 수송은 광자와 전자선을 지정하였으며, 입자 추적의 컷-오프(cut-off) 에너지는 1 keV으로 적용하였다. 또한 계수 셀에 대해 F4 tally를 지정하여 단위 면적당 전자의 평균 플루언스(particles/nm²)를 계수하였다. 반복 계산(number of source particle history)은 셀의 체적을 고려하여 2×10⁹ 반복 시행하였으며, 불확도는 5% 이내를 만족할 수 있도록 하였다.

2.2 금 나노입자(nanoparticle)의 묘사

팬텀 내 입자는 X선 에너지의 전자 평형점(build-up region)을 고려하여 kV X선은 표면, MV X선은 6 MV의 경우 1.5 cm, 15 MV는 3.0 cm에 위치하였으며, 물 팬텀의 크기는 10 × 10 × 10 cm³로 Fig. 1과 같이 묘사하였다. 금 입자의 크기는 Chow^[17], Mesbani^[18] 등의

연구를 토대로 하여 직경 30, 50, 70, 90, 110 nm의 나노입자를 사용하였다.



¹⁾ 50, 100 and 150 kV: surface, 6 MV: 1.5 cm, 15 MV: 3.0 cm

Fig. 1. The sketch of the Monte carlo simulation geometry for dose enhancement of gold nanoparticles.

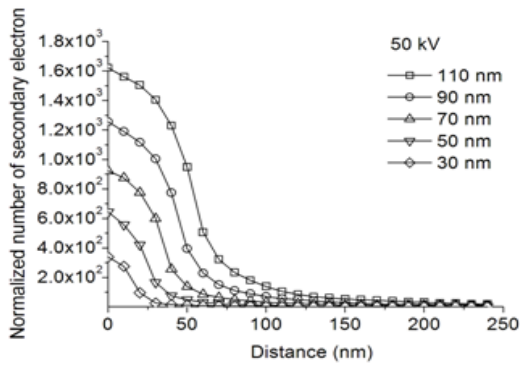
III. RESULT

금 나노입자로부터 발생하는 전자의 차이는 선량 증가 입자가 없을 때를 기준으로 표준화(normalization)하여 상대적 차이로 나타내었다. X선 선질과 입자의 크기에 따라 전자의 발생은 뚜렷한 차이를 보였다. 모든 에너지 영역에서 금 나노입자의 크기가 커질수록 많은 2차 전자의 발생을 보였으며, 입사 에너지가 낮을수록 많은 전자의 발생을 보였다. 또한 입자 중심에서 멀어질수록 전자의 발생은 급격하게 줄어들었으며, 특히 MV X선에 비해 kV X선에서 Table 1에 나타난 바와 같이 매우 많은 발생을 보였다. Fig. 2는 X선질과 나노입자의 크기에 따른 전자 발생의 차이를 나타내었다.

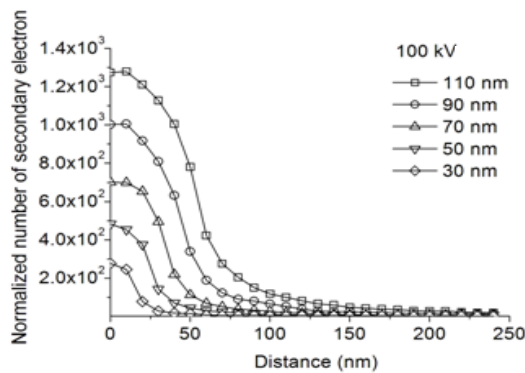
Table 1. Number of secondary electron for different energy of beams and size of gold nanoparticle.

Beam energy	110 nm	90 nm	70 nm	50 nm	30 nm	Non particle
50 kV	3.00E-08	2.32E-08	1.71E-08	1.19E-08	6.26E-09	1.85E-11
100 kV	9.34E-09	7.35E-09	5.14E-09	3.54E-09	2.03E-09	7.33E-12
150 kV	5.08E-09	4.13E-09	2.93E-09	1.98E-09	1.01E-09	6.22E-12
6 MV	2.30E-10	1.86E-10	1.46E-10	1.10E-10	7.79E-11	1.21E-11
15 MV	7.88E-11	6.85E-11	5.70E-11	4.33E-11	3.46E-11	1.53E-11

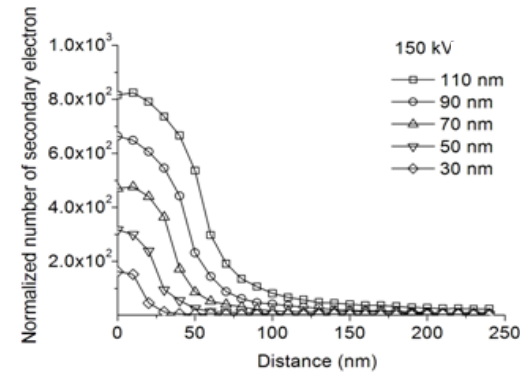
Unit: particle/nm²



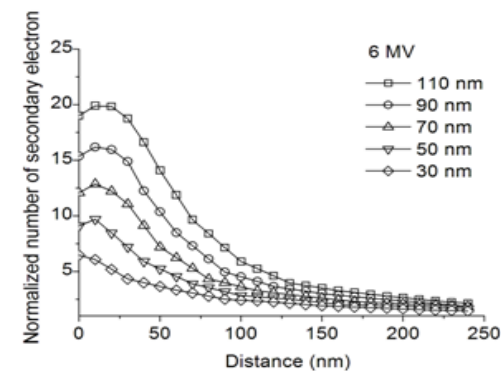
(a)



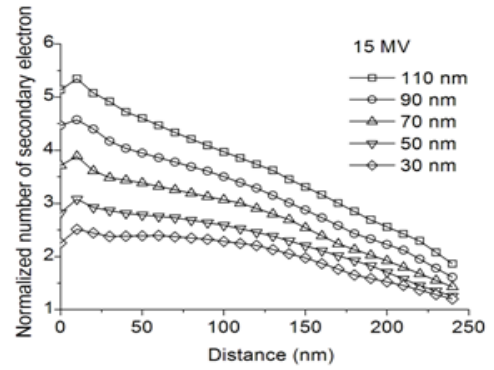
(b)



(c)



(d)



(e)

Fig. 2. Normalized number of secondary electrons by nanoparticles of different diameter during irradiation with (a) 50 kV, (b) 100 kV, (c) 150 kV, (d) 6 MV and (e) 15 MV photon beam.

30 nm 금 입자를 적용한 50 kV의 경우, 입자 중심에서 약 3.38E+02배의 2차 전자 발생을 보였으며, 100 kV에서 2.77E+02배, 150 kV에서 1.62E+02배, 6 MV에서 6.44배, 15 MV에서 2.26배를 보였다. 입자 110 nm 경우, 50 kV에서는 1.62E+03배, 100 kV에서 1.27E+03배, 150 kV에서 8.17E+02배, 6 MV에서 1.9E+01배, 15 MV에서 5.15배를 보였다. 30 nm 금 입자 대비 50 kV에서 4.79배, 100 kV에서 4.60배, 150 kV에서 5.03배, 6 MV에서 2.95배, 15 MV에서 2.28배를 보여, MV X선에 비해 kV X선에서 Table 2와 같이 많은 발생량의 차이를 확인할 수 있었다.

Table 2. Normalized ratio* of secondary electron for different energy of beams and size of gold nanoparticle.

Beam energy	110 nm	90 nm	70 nm	50 nm	30 nm
50 kV	1.62E+03	1.25E+03	9.24E+02	6.43E+02	3.38E+02
100 kV	1.27E+03	1.00E+03	7.01E+02	4.83E+02	2.77E+02
150 kV	8.17E+02	6.64E+02	4.71E+02	3.18E+02	1.62E+02
6 MV	1.90E+01	1.54E+01	1.21E+01	9.09E+00	6.44E+00
15 MV	5.15E+00	4.48E+00	3.73E+00	2.83E+00	2.26E+00

*Ratio was normalized based on absence of nanoparticle.

50, 100, 150 kV에서는 입자 중심에서 가장 많은 전자의 발생을 보인 반면, 6, 15 MV에서는 입자의 크기에 따라 입자 중심에서 일정 거리 만큼 떨어진 부분에서 최대 발생량을 보였다.

입사 에너지와 금 나노입자 크기에 따른 추정식에서는 kV X선의 에너지가 낮을수록 선형 방정식의 기울기 값이 높게 나타났으며, 입자 크기에 따라 150, 100, 50

kV 순으로 전자 발생의 큰 변화를 보였다. 또한 MV X선에서는 15 MV에 비해 6 MV에서 입자 크기에 따른 큰 변화를 보였으나, kV X선에 비해 상대적으로 미약하였으며, Fig. 3과 Fig. 4를 통해 나타내었다.

IV. DISCUSSION

금 나노입자는 높은 원자번호($Z=79$)와 전자밀도의 차이로 인해 매질 내에서 질량흡수계수(mass attenuation coefficients)의 차이가 발생하게 되고, 더 많은 방사선의 흡수를 가져오게 된다.^[19] Hubbell 등이 금 입자와 연부조직 간 질량흡수계수 차이를 비교한 자료에 따르면 1 keV - 1 MeV X선에서는 질량흡수계수의 큰 차이를 나타내고 있으나, 1 MeV 이상에서는 큰 차이를 보이지 않다가 다시 증가하는 경향을 보인 것으로 분석하고 있다.^[20]

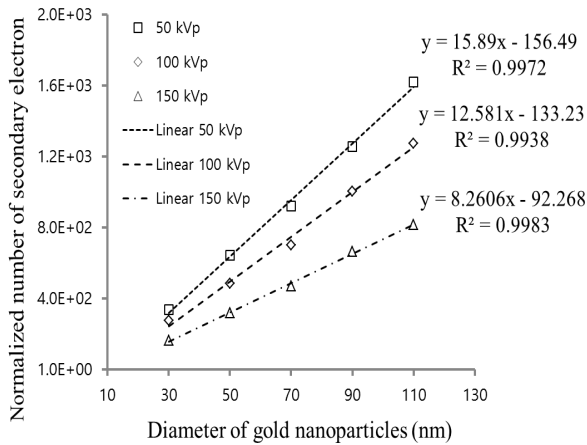


Fig. 3. Comparison of normalized number of secondary electron using recursive estimation for kV photon beam by gold nanoparticles of different diameter.

금 입자의 광전흡수영역(photoelectric absorption coefficients)은 K각에서 80.7 keV, L각에서 11.9 - 14.4 keV를 가지며, 광전흡수 영역에 가까운 에너지 일수록 광전효과 발생으로 금 입자 내에서 전 흡수되어져^[12] 저 에너지 영역에서 질량흡수계수의 큰 차이를 보이게 된다. 그러나 1 MeV 이상의 에너지에서는 원자번호의 의존성이 낮은 콤프턴 산란 효과(Compton scattering)에 의한 영향으로 질량흡수계수의 차이는 감소하였다가 에너지가 증가함에 따라 전자쌍생성(pair production)에 의한 반응단면적이 커지므로 다시 증가하는 것으로 사료된다.

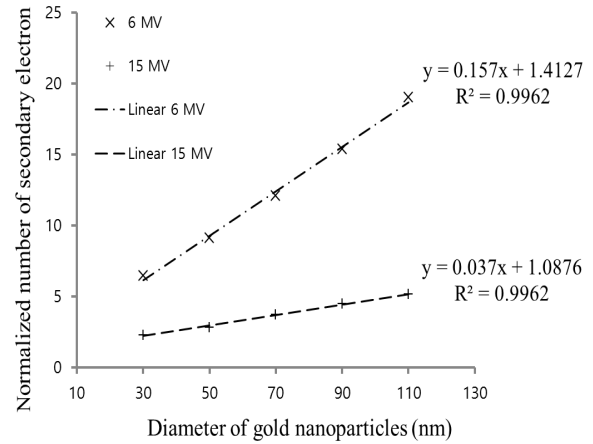


Fig. 4. Comparison of normalized number of secondary electron using recursive estimation for MV photon beam by gold nanoparticles of different diameter.

본 연구에서 사용된 kV, MV X선에서의 전자 발생 차이 또한 이러한 영향을 뒷받침하고 있는 것으로 판단된다. 하지만, Hubbell 등이 사용한 에너지는 단일 선질(monoenergetic beam)로 복합 선질(polyenergetic beam)을 사용한 본 연구 결과 값과의 절대 비교는 주의가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 입사 에너지가 낮으면서 금 입자의 크기가 클수록 많은 전자의 발생을 확인하였으며, 50 kV, 110 nm에서 최대 1.62E+03배, 15 MV 30 nm에서 최소 2.25배의 전자 발생을 확인할 수 있었다. Michael 등은 50, 100 nm의 금 나노입자와 50 kV, 250 kV, 60-Co를 사용한 GEANT4 Monte Carlo 시뮬레이션에서 10 - 2000배의 전자 발생을 보고하였다.^[21] 이는 본 연구와 유사한 결과로 해석되어 진다. 또한 kV X선에서는 입자의 중심에서 전자의 발생이 최대를 보인 반면, MV X선에서는 중심에서 일정 거리만큼 벗어난 곳에서 전자의 최대 발생을 확인할 수 있었다. 이는 높은 입사 에너지로 부터 발생된 전자의 에너지가 증가하면서 추가적인 전자평형 현상(secondary electron buildup region)이 일어나는 것으로 사료되며,^[22] MV X선으로부터 발생되는 전자의 특성에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. CONCLUSION

활용도가 높은 kV, MV X선 에너지를 사용하여 다양한 직경을 가진 금 나노입자에서 발생하는 2차

전자의 발생에 대해 Monte Carlo 시뮬레이션을 통해 분석하고, 그에 따른 관계를 추정하였다. 전자의 발생은 입사 에너지가 낮을수록 높은 선형성을 확인할 수 있었으며, 금 나노입자의 크기가 커질수록 증가하는 현상을 알 수 있었다.

금 입자로부터 추가적인 전자 발생은 선량 증가 현상으로 이어지고, 결국 종양조직에 많은 선량을 전달함으로써 치료가능비(therapeutic ratio)를 높일 수 있다. 이러한 측면에서 여러 물리적 반응으로부터 발생하는 2차 전자의 발생 차이는 선량 증가 현상을 설명하는데 의미가 있을 것으로 사료된다. 추후 금 입자를 포함한 여러 다른 선량 증가 입자로부터 발생하는 물리적 특성과 인체 모의피폭체를 활용한 직접적인 선량 증가의 차이에 대해 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Reference

- [1] K. M. Heo, J. B. Han, N. G. Choi, "Usefulness Evaluation on the Treatment Plan of Tomotherapy and VMAT in Radiotherapy for Prostate Cancer", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 9, No. 7, pp.449-457, 2015.
- [2] M. J. Kim, I. C. Im, J. S. Lee, S. M. Kang, "The Optimum of Respiratory Phase Using the Motion Range of the Diaphragm: Focus on Respiratory Gated Radiotherapy of Lung Cancer", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 7, No. 2, pp.157-163, 2013.
- [3] J. E. Sardi, M. A. Boixadera, J. J. Sardi, "A critical overview of concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer", *Current Oncology Reports*, Vol. 6, pp. 463-70, 2004.
- [4] H. P. Kok, J. Crezee, N. A. Frankenl, "Quantifying the combined effect of radiation therapy and hyperthermia in terms of equivalent dose distributions", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol. 88, pp.739-45, 2014.
- [5] L. Sim, A. Fielding, M. English, "Enhancement of biological effectiveness of radiotherapy treatments of prostate cancer cells in vitro using gold nanoparticle. Coogee Beach, Sydney", *International Nanomedicine Conference*. 2011.
- [6] Faiz M. Khan, *The physics of radiation therapy*, Fourth edition, Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.
- [7] D. Regulla, E. Schmid, W. Friedland, "Enhanced values of the RBE and H ratio for cytogenetic effects induced by secondary electron from an X-irradiated gold surface", *Radiation Research*, Vol. 158, pp. 505-15, 2002.
- [8] P. Retif, S. Pinel, M. Toussaint, "Nanoparticle for radiation therapy enhancement: the key parameters", *Theranostics*, Vol. 5, pp. 1030-45, 2015.
- [9] W. Ngwa, H. Korideck, A. Kassis, "In vitro radiosensitization by gold nanoparticles during continuous low-dose-rate gamma irradiation with I-125 brachytherapy seeds", *Nanomedicine*, Vol. 9, pp. 25-7, 2013.
- [10] G. Duc, I. Miladi, C. Alricl, "Toward an image-guided microbeam radiation therapy using gadolinium-based nanoparticle", *ACS nano*, Vol. 5, pp. 9566-74, 2011.
- [11] K. Sora, "Feasibility study on the use of gold nanoparticles as a dose enhancement agent for a superficial X-ray therapy applied to melanoma", *Seoul national university graduate school*.
- [12] S. Unezaki, K. Maruyama, J. I. Hosoda, "Direct measurement of the extravasation of polyethylene glycol coated liposomes into solid tumor tissue by in vivo fluorescence microscopy", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 144, pp. 11-17, 1996.
- [13] H. Maeda, J. Fang, T. Inutsuka, "Enhanced permeability and retention (EPR) effect for anticancer nanomedicine drug targeting", *International Journal of Immunopharmacology*, Vol. 3, pp. 319-328, 2003.
- [14] A. Mesbahi, F. Jamali, N. Gharehaghaji, "Effect of photon beam energy, gold nanoparticle size and concentration on the dose enhancement in radiation therapy" *BioImpacts*, Vol. 3, pp. 29-35, 2013.
- [15] M. K. Leung, J. C. Chow, B. D. Chithrani, BD, "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, pp. 624-631, 2011.
- [16] K. Cranley, B. J. Gilmore, G. Fogarty, *IPEM Report 78, Catalogue of Diagnostic X-ray Spectra and Other Data*. The Institute of Physics and Engineering in Medicine, 1997
- [17] K. Cranley, B. Gilmore, G. Fogarty, *Catalogue of Diagnostic X-ray Spectra and Other Data*. The Institute of Physics and Engineering in Medicine, 1997

gnostic X-ray Spectra and Other data, Diagnostic Radiology and Magnetic Resonance Special Interest. Group of the Institute of Physics and Engineering in Medicine. 4-43, 1997.

- [18] M. Asghar, F. Michael, A. Mahmoud, "Monte Carlo calculation of Varian 2300C/D Linac photon beam characteristics: a comparison between MCNP4C, GEANT3 and measurements", *Applied Radiation and Isotopes*, Vol. 62, pp. 467-77, 2005.
- [19] J. Chow, M. Leung, D. Jaffray, "Monte carlo simulation on a gold nanoparticle irradiated by electron beams", *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 57, pp. 3323-31, 2012.
- [20] A. Mesbabi, F. Jamali, N. Garehaghaji, "Effect of photon beam energy, gold nanoparticle size and concentration on the dose enhancement in radiation therapy " *Bioimpacts*, Vol. 3, pp. 29-35, 2013.
- [21] K. Butterworth, S. McMacho, L. Taggart, "Radiosensitization by gold nanoparticles: effective at megavoltage energies and potential role of oxidative stress", *Translational Cancer Research*, Vol. 2, pp. 269-79, 2013.
- [22] J. Hubbell, S. Seltzer: *Tables of X-ray Mass Attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients from 1 keV to 20MeV for Elements Z=1-92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest*, National Institute of Standards and Technology, US Department of Commerce, Gaithersburg, MD 20899, 1996.
- [23] K. Micheal, C. James, B. Devika, "Irradiation of gold nanoparticles by x-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electron production", *Medical Physics*. Vol. 38, pp. 624-631, 2011.
- [24] G. Jungfang, Y. Yuanshui, "Monte Carlo study of secondary electron production from gold nanoparticle in proton beam irradiation". *International Journal of Cancer Therapy and Oncology*. Vol. 2, pp. 1-7, 2014

몬테칼로 기법을 이용한 금 나노입자에서의 2차 전자 발생 평가

황철환,¹ 강세식,² 김정훈^{2,*}

¹부산대학교병원 방사선종양학과

²부산가톨릭대학교 보건과학대학 방사선학과

요 약

방사선과 상호작용으로 단일 금 나노입자로부터 나타나는 2차 전자의 발생과 입자 크기, 입사 에너지 간의 관계를 확인하였으며, 금 나노입자를 이용한 선량 증가 효과에 대한 기초 자료를 제공하고자 하였다. MCNPX MC code를 이용하여 Monte Carlo 시뮬레이션 기법을 적용하였으며, X선 에너지는 50, 100, 150 kV와 6, 15 MV를 사용하였다. 물 팬텀 내부에 30, 50, 70, 90, 110 nm 직경의 단일 금 나노입자를 위치시켜 10 nm 간격으로 계수 체적을 지정하였다. 금 나노입자로부터 발생하는 전자의 차이는 입자가 없을 때를 기준으로 표준화하여 나타내었으며, X선의 에너지가 낮을수록, 금 입자의 직경이 클수록 많은 전자의 발생을 보였다. 에너지가 낮을수록 나노입자의 크기와 전자 발생 간 선형식에서 높은 기울기 값을 나타내었으며, MV X선에 비해 kV X선에서 현저히 많은 전자의 발생을 보였다. 금 나노입자를 이용한 선량 증가 현상을 이해하기 위한 자료로 활용할 수 있을 것으로 생각되며, 추후 금 나노입자를 포함한 다양한 선량 증가 물질에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심단어: 금 나노입자, 방사선 선량 증가, 몬테칼로