

УДК 616-006.6:615.849:001.89

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-192-209

Для цитирования: Шейно И.Н., Ижевский П.В., Липенгольц А.А., Кулаков В.Н., Вагнер А.Р., Сухих Е.С., Варлачев В.А. Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 192–209

Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы

Шейно И.Н.¹, Ижевский П.В.¹, Липенгольц А.А.¹, Кулаков В.Н.¹,
Вагнер А.Р.², Сухих Е.С.^{2,3}, Варлачев В.А.²

¹ Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр (ГНЦ ФМБЦ) им. А.И. Бурназяна, Россия, 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ) Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Томский областной онкологический диспансер (ТООД) Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен проблемам развития бинарных технологий лучевой терапии – нейтрон- и фотон-захватной терапии злокачественных новообразований. В технологиях используется принцип биологического нацеливания: облучение опухоли с предварительно доставленными в нее специальными препаратами, повышающими выделение энергии и относительную биологическую эффективность первичного излучения. Описаны основы методов, характеристики источников внешнего облучения и используемых препаратов, этапы разработки технологий. Развитие и внедрение бинарных технологий привлекает большое количество исследователей, но сдерживается нехваткой действующих источников эпитепловых нейтронов (реакторов, генераторов нейтронов на основе ускорителей), отсутствием корректных систем дозиметрического планирования лучевой терапии с учетом динамики и накопления препаратов в опухолях.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, нейтрон-захватная терапия, фотон-захватная терапия, бинарные технологии лучевой терапии, бор-10, гадолиний, золото, платина.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым моментом для повышения терапевтической эффективности лучевой терапии является контрастность, которая заключается в максимизации дозы ионизирующего излучения, подведенной к опухоли и минимизации дозы облучения, полученной здоровыми тканями и органами. Широко используемые современные методы лучевой терапии основаны на геометрическом нацеливании излучения на опухоль. Такое нацеливание реализуется за счет коллимации и фо-

кусировки внешнего пучка излучений на область расположения опухоли и создания объемного распределения дозы, максимально соответствующей объему опухоли. К таким технологиям можно отнести 3D-конформную лучевую терапию, терапию с модуляцией интенсивности (IMRT/IGRT/VMAT), а также методы стереотаксической лучевой терапии и радиохирургию.

Повышение геометрической точности нацеливания позволяет реализовывать технологии для повышения дозы излучения, получаемой опухолью, повысить биологически эффективную дозу, снижая физическую дозу облучения на близко

✉ *Izhevskij Pavel V.*, e-mail: izhevsky09@gmail.com.

расположенные критические органы риска как за одну фракцию, так и за весь курс лучевой терапии. Главной сложностью геометрического нацеливания является точное определение границ опухоли и критических органов, что требует тщательной предварительной диагностической подготовки. Другим ограничением является то, что геометрическое нацеливание (высокая точность определения изоцентра терапевтической установки, укладка и фиксация пациента на лечебном столе, а также коллимация произвольной формы и фокусировка пучка ионизирующего излучения под визуальным контролем) развито только для фотонного излучения, что ограничивает применимость для опухолей с низкой радиочувствительностью.

Для обеспечения высокой контрастности при облучении может использоваться также физико-биологическое нацеливание, которое реализуется в так называемых бинарных технологиях лучевой терапии. В данном случае процесс терапии разбивается на две стадии: сначала в организм (опухоль) вводится некоторый препарат, который накапливается в опухоли так, что его концентрация в здоровых тканях существенно ниже. На втором этапе происходит облучение опухоли. За счет высокого сечения взаимодействия с препаратом энергетическое выделение в опухолевых тканях существенно выше, чем в здоровых тканях. Таким образом, в бинарных технологиях наведение на цель выполняется повышенной концентрацией препаратов в опухоли, а не нацеливанием пучка излучения.

В настоящее время интенсивно развиваются следующие виды бинарных технологий лучевой терапии: нейтрон-захватная терапия (НЗТ) [1] и фотон-захватная терапия (ФЗТ) [2]. Для НЗТ первичное излучение – поток тепловых (эпитепловых) нейтронов, поглощающие элементы – ^{10}B или ^{157}Gd . Для ФЗТ первичное излучение – фотоны рентгеновских установок и медицинских ускорителей, а поглощающие элементы имеют атомный номер $Z > 53$.

В настоящей работе представлен обзор текущего состояния, проблем развития бинарных технологий в лучевой терапии: нейтрон- и фотон-захватной терапии злокачественных новообразований. Использовались данные, полученные из литературных источников, а также результаты исследований, проведенных с участием авторов настоящей работы.

НЕЙТРОН-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

В основе технологии НЗТ лежит предварительное насыщение раковых клеток элементами,

обладающими высоким сечением захвата нейтронов. В последующем при облучении низкоэнергетическими (тепловыми) нейтронами происходит ядерная реакция с выходом короткопробежных частиц, приводящая к значительному локализованному энергопоглощению, что и влечет гибель клеток [1]. Элементы ^{10}B и ^{157}Gd обладают самым высоким сечением захвата нейтронов. Наибольшая эффективность ожидается при накоплении в клетках ^{10}B (борная НЗТ (БНЗТ)). Поглощение нейтронов бором приводит к образованию вторичных частиц (^4He и ^7Li) с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ) [3]. При использовании ^{157}Gd в технологии гадолиниевой НЗТ (ГНЗТ) вторичными частицами являются электроны конверсии и Оже-каскада.

Успех бинарных технологий зависит от селективного поглощения большего количества поглощающих элементов опухолевыми клетками по сравнению с нормальными. Это может быть достигнуто при использовании носителей, например борфенилаланина (ВРА). После введения ВРА (обычно внутривенно) область опухоли облучают эпитепловыми нейтронами, которые при последующем замедлении в ткани становятся тепловыми. Основными источниками облучения при НЗТ до сих пор являлись ядерные реакторы и генераторы нейтронов.

Одной из важнейших задач НЗТ является создание источников, реализующих оптимальный энергетический спектр нейтронов в опухоли. Для этого предлагается [4, 5] использовать пучки тепловых (F_{th}) (для обработки поверхностных опухолей) или (и) эпитепловых (F_{epi}) (для глубоко лежащих опухолей) нейтронов с энергиями $0,5 \text{ эВ} < E < 10 \text{ кэВ}$ высокой интенсивности с плотностью потока эпитепловых нейтронов $F_{epi} > 10^9$ нейтрон/(см² · с). При этом спектр пучка должен быть таким, чтобы в месте расположения опухоли получить максимум плотности потока тепловых нейтронов.

Пучок нейтронов должен быть максимально очищен от сопутствующего фотонного излучения и быстрых нейтронов с энергией $E > 10 \text{ кэВ}$. В работе [6] предложено суммировать паразитные для НЗТ компоненты дозы быстрых нейтронов D_{fast} и фотонов D_γ в пучке с учетом их биологической эффективности. В этом случае удельная доза быстрых нейтронов и фотонов $(3,2 \cdot D_{fast} + D_\gamma)$ не должна превышать величины $2,8 \cdot 10^{-12} \text{ Гр-экв} \cdot \text{см}^2$. Указанным требованиям удовлетворяют далеко не все нейтронные пучки, используемые для НЗТ на исследовательских ядерных реакторах мира (рис. 1).



Рис. 1. Физические характеристики реакторных пучков для НЗТ в мире

Fig. 1. Physical characteristics of reactor beams for neutron-capture therapy in the world

В России предклинические исследования НЗТ проходили на пучке реактора ИРТ Московского инженерно-физического института (МИФИ) (г. Москва) [7]. Несмотря на то что характеристики пучка в канале ГЭК-4 реактора ИРТ МИФИ далеки от оптимальных, проведенные предклинические исследования эффективности технологии

НЗТ на 60 собаках со спонтанными опухолями с использованием препаратов ¹⁰B и ¹⁵⁷Gd оказались весьма успешными (табл. 1). БНЗТ оказалась весьма эффективна при экстракорпоральном лечении на реакторе ИРТ МИФИ остеосаркомы и других форм злокачественных новообразований [8].

Т а б л и ц а 1

Сопоставление различных методов лечения собак со спонтанными опухолями на канале ГЭК-4 реактора ИРТ МИФИ [9]				
Группа	Противораковый эффект, %		Рецидивы, %	Безрецидивный период, сут
	Неполная регрессия	Полная регрессия		
I (без лечения)	–	–	100	Эвтаназия 100%
II (хирургическое лечение)	–	–	100	26 ± 12
III (гамма-терапия)	12,5	12,5	100	30 ± 5
IV (нейтронная терапия)	80	20	100	60 ± 5
V (БНЗТ)	25	75	14	150 ± 9
VI (ГНЗТ)	54	46	66	106 ± 7

До недавнего времени исследования в этом направлении интенсивно велись во многих странах мира (США, Евросоюз, Япония, Аргентина, Китай и др.). Основное применение НЗТ находят для лечения неоперабельных и радиорезистентных злокачественных новообразований, особенно в тех случаях, когда другие методы лечения оказываются бессильными.

После проведения успешных предклинических испытаний было решено организовать на канале ГЭК-1 реактора ИРТ МИФИ медицинскую облучательную базу с комбинированным пучком

тепловых (эпитепловых) нейтронов для клинических исследований [10]. Однако с 2008 г. реактор ИРТ МИФИ находится на реконструкции, сроки возобновления его работы неизвестны, так как срок службы реактора достиг своего предела. Аналогичная судьба постигла практически все ядерные реакторы в мире, на которых проводились исследования НЗТ.

В связи с остановкой реактора ИРТ МИФИ в настоящее время проводятся подготовительные работы по проведению исследований НЗТ на базе ядерного реактора ИРТ-Т НИ ТПУ. В настоя-

щее время проводится определение спектрометрических характеристик ГЭК-1 реактора ИРТ-Т ТПУ и создание условий для проведения экспериментальных работ на клеточных культурах и лабораторных животных. Очевидно, что реализация метода НЗТ требует весьма дорогостоящих и небезопасных источников излучений, так как до настоящего времени необходимую плотность потока тепловых и эпитепловых нейтронов необходимой интенсивности можно получить только на ядерном реакторе, что делает реактор ИРТ-Т ТПУ уникальным объектом для создания в России базы для предклинических и клинических исследований.

Попытки создания альтернативного источника для НЗТ – генератора эпитепловых нейтронов на основе компактных протонных ускорителей – продолжают до настоящего времени в Японии [11–13] и России [14, 15]. В случае

успеха в этом направлении можно надеяться на ускорение развития технологии НЗТ во всем мире.

ФОТОН-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Метод ФЗТ, использующий более доступные фотонные источники излучений, может оказаться более перспективным. При ФЗТ увеличение локального энерговыделения достигается присутствием препаратов с тяжелыми (большим Z) элементами: ^{53}I , ^{64}Gd , ^{78}Pt , ^{79}Au и др. Поражение клеток опухоли формируется за счет вторичного короткопробежного излучения, возникающего в результате взаимодействия фотонов с атомами тяжелых элементов. Расчеты величины относительного увеличения энерговыделения показали [16, 17] заметный эффект увеличения поглощенной дозы в зависимости от внутритканевого спектра фотонов (рис. 2).

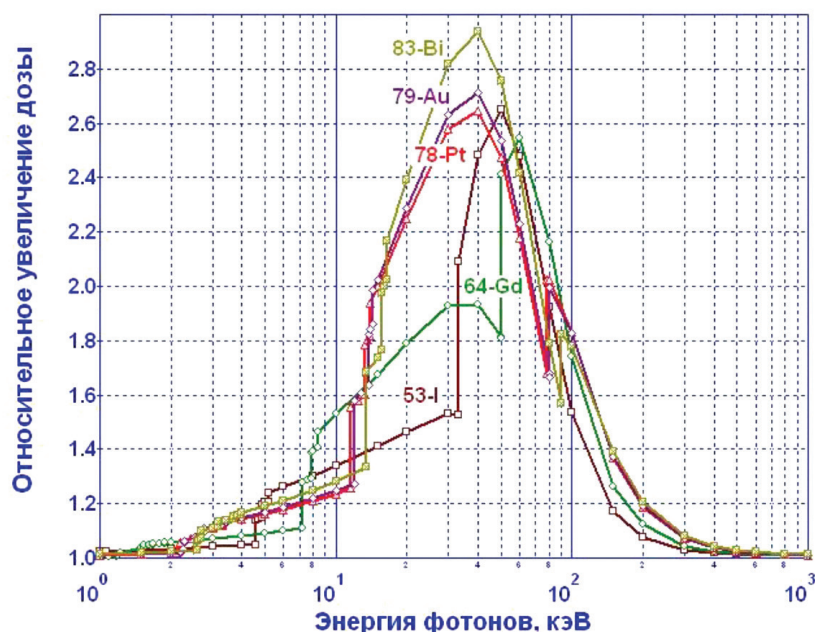


Рис. 2. Относительное увеличение поглощенной дозы в биологической ткани при введении в нее элементов с $Z \geq 53$ с концентрацией 1% в зависимости от энергии фотонов

Fig. 2. Relative increase in the absorbed dose in biological tissue upon introduction of elements with $Z \geq 53$ with a concentration of 1% depending on the photon energy

Результаты применения технологии ФЗТ для лечения перевивных опухолей у мышей показали возможность эффективного подавления роста опухоли [18–20].

Термин «фотон-захватная терапия» предложен авторами патента [2] ввиду его аналогии с процессами, протекающими при НЗТ, и считается общепризнанным в России [21]. За рубежом технология имеет следующие наименова-

ния: Photon Activation Therapy (PAT) (США) или Photon Activation Therapy with Platinum (PAT-Plat) (Франция); Contrast-Enhanced Radiation Therapy (CERT) (Франция, Великобритания, Германия, США, Мексика, Австралия); Gold Nanoparticles Radiation Therapy (GNRT) (Великобритания, Германия, США, Австралия и др.). Каждое из названий отражает нюансы применения, связанные с использованием того или иного

препарата, содержащего элемент с большим зарядовым числом Z .

Технология фотон-активационной терапии (РАТ). Технология РАТ была предложена в 1984–1985 гг. для лечения мультиморфной глиобластомы [22, 23]. Она предполагает включение тяжелых атомов в структуру ДНК с последующей их активацией фотонами, индуцирующими фотоэлектрический эффект и Оже-каскад.

В начале исследования проводились с моноэнергетическими фотонами, получаемыми на синхротронах, предполагая лишь активацию К-уровня тяжелых атомов. Получение монохроматических пучков фотонов сопряжено со значительными техническими трудностями, поэтому S.J. Karnas et al. [24] пытались использовать облучение клеток китайского хомячка в присутствии IUdR фотонами обычных рентгеновских установок, варьируя фильтры и напряжение на трубке. Эксперименты подтвердили эффективность этой технологии.

В Европейском Центре синхротронных пучков (ESRF, Гренобль, Франция) проводились исследования с йодсодержащими (^{127}I) и платиносодержащими (^{78}Pt) препаратами. Рассматривались как внеклеточные йодсодержащие средства (Iodpamidol, Iomeron), так и внутриклеточные (IUdR). Из платиносодержащих препаратов рассматривались цисплатин и карбоплатин. В работе [25] предложено лечение радиорезистентных злокачественных глиом посредством комбинации облучения с интрацеребральным введением цисплатина.

В работах J. Rousseau et al. [26, 27] на крысах с глиомой F98 использовали карбоплатин в сочетании с облучением фотонами 6 МВ линейного ускорителя и монохроматического синхротронного источника 89 кэВ ESRF. Полученные результаты показали терапевтическую эффективность комбинации карбоплатина с облучением фотонами 6 МВ или 80 кэВ. Исследователи оптимистично оценивают развитие методов лечения как в направлении РАТ-Plat, так и с применением йодсодержащих контрастных препаратов.

Значимые результаты получены M.C. Biston et al. [28]. Сочетание платиносодержащих препаратов (3 мкг CDDP) с облучением в дозе 15 Гр привело к самому большому времени выживаемости (медиана 206 сут). Даже через 1 год около 34% крыс были живы. Это результаты, подтвержденные молекулярным анализом, являются наибольшим сроком выживания экспериментальных животных с глиомой при лечении по этой технологии. В дальнейшем [29, 30] предполагалось использовать синхротронное излучение в качестве инновационной стратегии радиотерапии.

Монохроматические синхротронные рентгеновские пучки позволяют фотоактивировать тяжелые элементы, которые будут введены в пределах или вблизи опухоли. Это открывает возможность применения йодированных контрастных агентов (технология CERT), используемых для визуализации опухоли (терапия с помощью компьютерной томографии), а также платинированных агентов, используемых в химиотерапии (РАТ-Plat). M.C. Biston et al. [25] рассмотрели молекулярные и клеточные механизмы, участвующие в этих подходах. Проведенные в ESRF исследования по лечению злокачественной глиомы посредством комбинации облучения монохроматическими фотонами при интрацеребральном введении препаратов с ^{78}Pt показали, что технология по эффективности сравнима с БНЗТ [31].

По-видимому, авторы пытались заинтересовать инвесторов имеющимися в ESRF мощными источниками монохроматического рентгеновского излучения (ID17 Medical Beamline), представляя их как новые инструменты для лечения рака [32]. Однако последующие эксперименты, проведенные на фотонах 6 МВ линейного ускорителя, показали практически одинаковые результаты с облучением моноэнергетическими фотонами 78,8 кэВ синхротрона [31, 33, 34]. На наш взгляд, обычный линейный ускоритель можно использовать в качестве источника излучения для этой технологии, что позволит значительно расширить клиническую применимость такого подхода по сравнению с синхротронной лучевой терапией, которая может быть осуществлена только на очень небольшом количестве специализированных облучательных установках.

Радикальные изменения в подходе связаны с участием в работах ESRF в качестве коллаборатора Рольфа Барта (США), известного своими фундаментальными работами в области НЗТ [35–37]. Работы по развитию РАТ-Plat в настоящее время переместились из Франции в США [36, 38].

В дальнейших исследованиях РАТ-Plat рассматриваются эффективные средства доставки платиносодержащих препаратов в опухоль – метод CED [33, 34] и фармакологические формы [39, 40]. Метод CED предлагается также и для доставки борсодержащих препаратов для НЗТ [41, 42]. Данные по выживаемости крыс с перевивной глиомой F98 могут обеспечить основу для I фазы клинических испытаний по оценке безопасности и потенциальной терапевтической эффективности CED-доставки карбоплатина у пациентов с рецидивирующей глиобластомой, а в дальнейшем и проведение II фазы клинических испытаний по

применению карбоплатина в комбинации с радиационной терапией [33, 34].

Таким образом, фактически РАТ-Plat является развитием стандартных протоколов химиолучевой терапии. Значительное улучшение результатов лечения рака этим методом объяснялось синергетическим эффектом, наблюдаемого при одновременном действии радиации и содержащих платину цитостатиков. Впервые на это указал Seiwert et al. [43]. Исследования по выяснению механизмов взаимодействия проводились давно [44, 45], но объяснение радиосенсибилизации, происходящей из-за Оже-процесса на атомах платины при облучении фотонами, сформировалось недавно [46, 47]. Исследования на крысах с перевивными опухолями с применением различных концентраций Pt-содержащих препаратов и спектров облучательных установок опубликованы в последнее время [48, 49]. Сопряжение цисплатина с золотыми наночастицами (GNPs-Pt) привело к повышению синергии между цисплатином и облучением, в результате была достигнута полная абляция клеток глиобластомы *in vitro* [50]. Таким образом, разработка новых подходов химиолучевой терапии на основе представлений о радиосенсибилизации препаратами платины при различных режимах облучения является актуальной задачей [48].

Радиотерапия с использованием контрастных препаратов. Технология CERT. В 1999 г. A.V. Mesa et al. [51] предложили использовать компьютерную томографию (КТ) для повышения дозы через фотоэлектрический эффект. Они преобразовали диагностический КТ в терапевтический рентгеновский аппарат и применяли йод и гадолиний как рентген-контрастные препараты. Позднее F. Verhaegen et al. [52] предложили называть этот подход CERT.

В работе J.F. Adam et al. [53] проведено исследование *in vivo* воздействия на глиому F98 сочетания инфузии йодконтрастного вещества и облучения. Средняя продолжительность жизни увеличилась на 44% по сравнению с необлученными и на 20% с облученными больными крысами. В 2004 г. S. Corde et al. [54] провели *in vitro* исследование воздействия синхротронного монохроматического пучка фотонов с энергиями ниже и выше К-уровня йода: 32,8; 33,5; 50; 70 кэВ на клетки человека линии SQ20B при добавлении в клеточную среду 10 мг/мл контрастного вещества Iodopamidol. Исследовался эффект выживаемости клоногенов на уровне 10%, который оказался близок к величине 2,0. Одновременно исследовалась выживаемость клоногенов

при суспендированном введении IUdR при концентрации 10 мкМ. Максимальный эффект (2,6 раза!) наблюдался при облучении с энергией 50 кэВ в присутствии йода в опухоли.

В работе [55] также на крысах с глиомой F98 при облучении в дозе 15 Гр зафиксировано увеличение продолжительности жизни на 91, 116 и 169% соответственно без йода, после инфузии йода и маннитола внутривенно, а также после внутрочерепной инъекции. В дальнейшем было показано, что успех CERT прямо зависит от концентрации йода в опухоли [56]. В последние годы CERT интенсивно развивалась во Франции [57], Германии [58], Мексике [59, 60]. Технология находится на стадии подготовки к клиническим испытаниям.

Особое внимание уделяется использованию гадолиния ($Z = 64$). Наиболее изученным соединением гадолиния как радиосенсибилизатора является Motexafin gadolinium (MGd, торговое наименование Xcytrin). MGd визуализируется при МРТ и в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний для облучения опухолей головного мозга [61, 62]. Использование других препаратов с Gd (Magnevist[®], Dotarem[®]) проводилось лишь с целью оценки и сравнения радиосенсибилизирующего свойства наночастиц гадолиния [63].

Разработан новый тип *тераностического* препарата на основе гадолиния AGuIX[®] для использования в технологии MRI&IGRT (автоматизированное нацеливание излучения на изображение опухоли, получаемое с помощью МРТ). Его частицы (5 нм) состоят из полисилоксановой сети в окружении ряда хелатов гадолиния. Наночастицы AGuIX хорошо переносятся даже при очень высоких дозах, поскольку их биораспределение почти идеально подходит для диагностических и терапевтических целей: значительная часть их накапливается в опухоли, а остальные быстро элиминируются почками [64].

В ряде исследований *in vitro*, в том числе на различных радиорезистентных клеточных линиях, при различных энергиях и источниках излучения показано, что наночастицы AGuIX являются эффективными радиосенсибилизаторами [65]. Доклинические исследования *in vivo* также продемонстрировали эффект применения этих частиц на разные гетеротопические и ортотопические опухоли как при интратуморальном, так и при внутривенном способах введения. Значительный терапевтический эффект наблюдался во всех случаях. Кроме того, было доказано, что мониторинг МРТ позволяет эффективно определить

протокол лучевой терапии и оценки эволюции опухоли после лечения. Сравнение эффективности использования наночастиц AuIX и молекулярных комплексов, таких как хелаты гадолиния (DOTAREM®), показало большую эффективность наночастиц [65, 66].

Использование эффективных магнитно-резонансных контрастных агентов обеспечивает более четкую визуализацию опухоли и, следовательно, лучшее наведение по изображению при планировании лучевой терапии, одновременно обеспечивающее терапевтическое действие, что открывает широкие возможности использования технологии IGRT в ФЗТ [67].

Терапия с использованием наночастиц золота (технология GNRT). В последнее годы в технологиях лечения рака наибольший интерес вызывает использование золота (^{79}Au) в виде наночастиц, обладающих как высокой биосовместимостью (нетоксичность и биоразлагаемость), так и опухолевой специфичностью [78]. При воздействии фотонов наночастицы испускают Оже-электроны и производят радикалы, которые вызывают локальное поражение ДНК и клеточных мембран.

Важной вехой в области применения наночастиц золота (GNPs) в технологии ФЗТ стала работа J.F. Hainfeld et al. [68], когда *in vivo* была показана потенциальная возможность их использования для лечения рака при лучевой терапии. Опухоли ЕМТ-6, имплантированные мышам, получавшим внутривенно 1,35 г GNPs/кг, были полностью ликвидированы в течение 30 сут после облучения на рентгеновской установке 250 кВ.

Большое количество последующих работ по применению наночастиц золота при облучении киловольтными и мегавольтными клиническими пучками фотонов привели к возрождению интереса к технологии ФЗТ в мире [80–91]. Особое внимание уделяется наноструктурам, усиливающим возможности рентгенотерапии за счет увеличения поглощения радиации в опухолевых клетках. Ряд наноконструкций позволяет производить специфическое нацеливание на отдельные структуры в клетках [96]. Исследования показали, что повышение радиосенсибилизации зависит от количества интернализированных наночастиц [69]. В более поздних исследованиях *in vivo* J.F. Hainfeld et al. [70] показали эффективность применения наночастиц золота в технологии ФЗТ на мышах с трансплантированной глиомой Tu-2449, достигнута выживаемость в 50% случаев.

Показана возможность получения эффекта увеличения дозы с меньшей концентрацией GNPs в перевивных опухолях у мышей в сочетании с

облучением, применяемой в условиях клиники электронными пучками [71]. Кроме того, имеются указания на рост накопления GNPs в опухоли по сравнению с опухолевой периферией, когда облучение было проведено через 24 ч после их введения. Это может быть связано с повышенным эффектом проницаемости и удерживания, наблюдаемом в сосудистой сети опухоли [72, 73]. Эти исследования послужили основой для использования наночастиц с модифицированной поверхностью для усиления таргетирования [74].

Каков механизм сенсибилизации GNPs? Для понимания его следует рассмотреть распределения наночастиц в клетках опухоли при лучевой терапии в экспериментах *in vivo*. Считается, что основной мишенью излучений является ядерная ДНК. Однако становится все более очевидным, что повреждения в митохондриях и в клеточной мембране также могут способствовать цитотоксическому эффекту излучения [75, 76]. Предполагается, что взаимодействие GNPs с клетками может стать еще одним механизмом, посредством которого происходит сенсибилизация. Если сенсибилизация – это в первую очередь эффект взаимодействия излучения с GNPs, то требуется оценить роль образующихся радикалов, гипоксии и повреждения клеточных сигнальных путей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдается тенденция отхода от терминологии PAT, PAT-Plat, CERT, GNRT, NPRT и т.п. Принцип ФЗТ все чаще трактуется как эффект радиосенсибилизации тканей атомами тяжелых элементов и рассматривается наряду с другими радиосенсибилизаторами, основанными на иных механизмах действия [77, 78].

Ранее механизм радиосенсибилизации тяжелыми элементами объяснялся более высоким коэффициентом поглощения энергии атомами этих элементов по сравнению с другими атомами. Добавление небольшой концентрации атомов тяжелых элементов позволяет увеличить локальное энерговыделение при взаимодействии с внешним излучением и вызываемую этим гибель клеток. Поэтому преимущественная доставка препаратов с тяжелыми элементами в опухоль улучшает степень конформности дозового распределения к опухоли и тем самым способствует увеличению эффективности лучевой терапии.

В последние годы показано, что эффективность ФЗТ не является простой функцией поглощенной дозы. Существует большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о существенной радиосенсибилизации при не-

значительном повышении поглощенной дозы, вызванной добавлением в биологическую среду тяжелых элементов в малых концентрациях [79]. В ряде исследований отмечена заметная радиосенсибилизация при использовании мегавольтных ускорителей в качестве источников фотонов [80]. Это противоречит теоретическим результатам, показывающим, что степень увеличения поглощенной дозы сильно зависит от энергии и становится пренебрежимо малой при увеличении энергии фотонов (см. рис. 2).

Помимо этого, продолжается дискуссия о механизмах биологического действия тяжелых элементов при облучении как фотонами, так и другими типами ионизирующих частиц (например, адронами). J.C. Polf et al. [81] сообщили о снижении выживаемости клеток опухоли предстательной железы, когда клетки, нагруженные наночастицами золота, облучали пучком протонов энергией в 160 МэВ в распределенном пике Брэгга (SOBP). Авторы интерпретируют этот эффект как повышение дозы в результате увеличения числа низкоэнергетического фотонов в опухолевых клетках. Кроме того, они объясняют изменение формы кривой выживания в присутствии атомов золота как результат взаимодействия протонов с атомами золота, что приводит к увеличению плотности ионизации атомов. С этим выводом не согласны С. LeSech, К. Kobayashi, N. Usami et al. [82]. Они приводят свои результаты по изучению эффектов комбинации облучения ионизирующими излучениями, такими как монохроматические фотоны, протоны и ионы, при добавлении в биологическую среду атомов платины, гадолиния или золота, содержащихся в молекулах или наночастицах.

В работах, проводимых на «фотонной фабрике» и медицинском ускорителе тяжелых ионов (НИМАС), расположенных в Tsukuba и Chiba (Япония) [83–90], показано, что вторичные электроны, генерируемые на треках первичных падающих ионов, способны индуцировать ионизацию внутренних оболочек тяжелых атомов. Релаксации возбужденных ядер происходит в основном в виде каскада электронов Оже. Вклад флуоресценции имеет гораздо меньшее значение. Непосредственное возбуждение при воздействии падающего иона на тяжелые атомы возможно, но, как было определено, вероятность такого механизма невелика. Как показали опыты, выполненные в присутствии поглотителей свободных радикалов, Оже – электроны, испускаемые тяжелыми атомами, вызывают радиолит окржающих молекул воды. Свободные радикалы, в частности гидро-

ксильные радикалы $\text{HO}\cdot$, индуцируют молекулярные повреждения, вызывая гибель клеток из-за большого окислительного стресса. При этом тяжелым атомам необязательно находиться в ядре клетки, чтобы вызвать значительное усиление клеточной гибели. Иными словами, нет никакого увеличения поглощения энергии, а имеет место преобразование энергии в энергию вторичных электронов при снятии возбуждения тяжелых атомов. В результате электроны Оже вследствие радиолита воды вызывают большой окислительный стресс, индуцирующий повышение гибели клеток. Понятие повышение дозы (dose enhancement), которое обычно используется, частично вводит в заблуждение исследователей. Вместо этих понятий следует использовать терминологию «усиление эффекта дозы». Последнее понятие связано с привычным понятием «относительная биологическая эффективность» (ОБЭ).

Как указано выше, в бинарных технологиях лучевой терапии, таких как нейтрон-захватная терапия или фотон-захватная терапия, наблюдается существенная локализация поглощенной энергии на клеточном уровне. При этом имеет место явно выраженное неоднородное микрораспределение поглощенной дозы, обусловленное точечными источниками выделенной энергии, которое образуется при активации атомов тяжелых элементов при облучении фотонами или реакциях нейтронного захвата на ^{10}B или ^{157}Gd . Показано [80], что локальное повышение дозы вблизи наночастиц в нанометровом масштабе может достигать сотен Грей, сохраняя при этом среднюю макроскопическую дозу на стандартном уровне (например, 2 Гр за фракцию).

Влияние столь неоднородного распределения дозы на клеточном уровне на величину ОБЭ компонента дозы от вторичных частиц исследовалось многими авторами [84–88]. Показано, что на величину ОБЭ влияет расположение тяжелых элементов в клетке (вне клеточном пространстве), а также расстояние до определенных субклеточных мишеней, определяющих эффект клеточной гибели. Исследования, проведенные с наночастицами тяжелых элементов, выявили их возможность усиливать воздействия излучения, даже когда они остаются локализованными в цитоплазме [66]. L. Štefančnková et al. показали, что присутствие гадолиниевых наночастиц (GdNPs) в цитоплазме не увеличивает индукцию DSB в ядерной ДНК и не влияет на их последующее восстановление. Отсюда сделан вывод, что радиосенсибилизация GdNPs является цитоплазматическим событием, которое не зависит от разрыва ядерной

ДНК, – явления, общепринятого в качестве объяснения биологических эффектов радиации. Если эта информация подтвердится – локализация в цитоплазме наночастиц тяжелых элементов, определяющую радиосенсибилизацию, – то открываются новые перспективы их использования для улучшения лучевой терапии без эскалации риска патологий, связанных с генетическими повреждениями. Указанные исследования чрезвычайно важны для корректной оценки ОБЭ компонентов дозы вторичного излучения и имеют критическое значение для дозиметрического планирования как ФЗТ, так и НЗТ [5].

Следует отметить, что наиболее простым и достаточно удобным способом получения источников фотонов для фотон-захватной терапии является использование «ортовольтовых» рентгеновских аппаратов с различными фильтрами, которые позволяют создавать в ткани определенную форму распределения энергетического спектра первичных фотонов, оптимальной для протекания физических процессов, на которых основана технология ФЗТ. Однако неглубокое распространение рентгеновских фотонов в ткани ограничивает лечение методом ФЗТ лишь поверхностных опухолей. Поэтому очень важно найти способы применения клинических мегавольтовых ускорителей как источников фотонов, что существенно увеличит область применения технологии ФЗТ [86].

Таким образом, эффект ФЗТ в качестве радиосенсибилизации опухолей атомами тяжелых элементов открывает большие возможности, позволяет шире взглянуть на проблему. Этот подход позволяет объяснить действие принятых схем химиолучевой терапии с установленной клинической эффективностью [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы физического нацеливания излучения на опухоль, такие как трехмерная конформная лучевая терапия (3D CRT), радиотерапия с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT), стереотаксическая радиохирургия (SRT), обеспечивающие максимально точное подведение дозы излучений к опухолевой мишени, достигли своего предела совершенствования [87]. Одновременно в эффективности лучевой терапии достигнут значительный прогресс в результате применения комбинированных методов, в том числе химиолучевой терапии [88].

Однако, несмотря на последние значительные достижения в области радиационной онкологии,

результаты лечения и выживаемость значительно различаются у отдельных пациентов. Дальнейшее улучшение эффективности лучевой терапии может быть достигнуто путем применения радиационных сенсibilizаторов. Важным качеством радиосенсибилизаторов должно быть их дифференцированное отношение к нормальным тканям и опухолям. Для этого были разработаны различные подходы, включая последние разработки молекулярных таргетных препаратов [89].

История НЗТ полна впечатляющих достижений и разочарований [3, 5]. Одной из проблем НЗТ является отсутствие (либо недоступность) источников нейтронов необходимой интенсивности потока и энергетического спектра. До сих пор клинические исследования проводились на ядерных реакторах, большая часть которых сейчас остановлена. Помимо этого, используемый в НЗТ пучок нейтронов должен быть максимально очищен от сопутствующих фотонов и быстрых нейтронов, что оказалось чрезвычайно сложной технической задачей. Тем не менее развитие метода НЗТ как метода внутриклеточной терапии привлекает большое количество исследователей.

Работы по созданию технологии ФЗТ начаты в последние годы. Интерес к этому методу лечения обусловлен необходимостью разработки новых и эффективных методов лучевой терапии на существующих облучательных установках, ее возможностью массового применения в медицинских учреждениях.

Развитие технологии ФЗТ в мире идет по пути разработки бифункциональных препаратов, содержащих тяжелые элементы, и исследования возможности их применения на существующих медицинских облучательных устройствах IMRT, в технологии автоматизированного нацеливания по изображению (IGRT&MRI или IGRT&KT), используя их контрастирующие свойства [66].

Наиболее широкое распространение в исследованиях радиосенсибилизации в мире получили элементы: гадолиний ($Z = 64$), платина ($Z = 78$) и золото ($Z = 79$). Все более и более сложные стратегии мультифункционализации привели к новой терминологии, такой как тераностика, где элемент предназначен как для терапевтических, так и диагностических целей [90, 91]. Особое внимание уделяется использованию гадолиния (^{64}Gd) в качестве тераностического агента из-за сочетания свойств парамагнетика и радиосенсибилизатора.

Основной проблемой клинического применения бинарных лучевых технологий (как ФЗТ, так и НЗТ) злокачественных новообразований является

ся невозможность корректного дозиметрического планирования, связанного со значительной неопределенностью в данных биораспределения препаратов, а также в оценке относительной биологической эффективности отдельных компонентов поглощенной дозы. Для решения последней задачи необходима корректная оценка неоднородности микрораспределения поглощенной дозы в биологической среде, образующейся при активации атомов тяжелых элементов фотонами или в результате нейтрон-захватных реакций, а также образования и диффузии радикалов. Решение этих задач позволит преодолеть существующие противоречия между теоретически ожидаемыми и экспериментальными данными о выживаемости клеток в условиях нейтрон (фотон-захватной терапии).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. (eds). Neutron capture therapy: principles and applications. Springer; 2012: 553. doi:10.1007/978-3-642-31334-9.
- Хохлов В.Ф., Шейно И.Н., Кулаков В.Н. и др. Способ фотон-захватной терапии злокачественных опухолей // Патент РФ 2270045, 2006. Заявитель ГНЦ-Институт Биофизики ФМБА России.
- Rolf F. Barth, Graca M., Vicente H., Harling Otto K., Kiger III W.S., Kent J. Riley, Peter J. Binns, Franz M. Wagner, Minoru Suzuki, Teruhito Aihara, Itsuro Kato, Shinji Kawabata. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer // *Radiation Oncology*. 2012; 7: 146.
- Moss R.L., Aizawa O., Beynon D., Brugger R., Constantine G., Harling O., Liu H.B., Watkins P. The requirements and development of neutron beams for neutron capture therapy of brain cancer // *Journal of Neuro-Oncology*. 1997; 33: 27–40.
- IAEA-TECDOC-1223 «Current status of neutron capture therapy», 2001.
- Harling O.K., Riley K.J. Fission reactor neutron sources for neutron capture therapy – a critical review // *Journal of Neuro-Oncology*. 2003; 82: 7–17.
- Zaitsev K.N., Portnov A.A., Mishcherina O.V., Kulakov V.N., Khokhlov V.F., Meshcherikova V.V., Mitin V.N., Koslovskaya N.G., Sheino I.N.. Neutron capture therapy at the МЕРPhI reactor // *International Journal of Nuclear Science and Technology*. 2004; 1: 83–101.
- Mitin V.N., Kulakov V.N., Khokhlov V.F., Sheino I.N., Bass L.P., Kozlovskaya N.G., Zaitsev K.N., Portnov A.A., Yagnikov S.A., Shiryayev S.V. BNCT of canine osteosarcoma // 12th International Congress on Neutron Capture Therapy. “From the Past to the Future”, October 9–13, 2006, Takamatsu, Kagawa, ed.: Nakagawa Y., Kobayashi T., Fukuda H. Japan, 2006: 135–138.
- Mitin V.N., Kulakov V.N., Khokhlov V.F., Sheino I.N., Arnpolskaya A.M., Kozlovskaya N.G., Zaitsev K.N., Portnov A.A. Comparison of BNCT and GdNCT efficacy in treatment of canine cancer // *Applied Radiation and Isotopes*. 2009; 67: 299–301.
- Зайцев К.Н., Портнов А.А., Сахаров В.К., Трошин В.С., Квасов В.И., Савкин В.А., Мищерина О.В., Липенгольц А.А., Хохлов В.Ф., Кулаков В.Н., Митин В.Н., Козловская Н.Г., Шейно И.Н. Разработка технологии нейтрон-захватной терапии злокачественных опухолей и проведение предклинических исследований на ядерном реакторе ИРТ МИФИ // *Инженерная физика*. 2007; 2: 122–140.
- Mitsumoto T., Fujita K., Ogasawara T., Tsutsui H., Yajima S., Maruhashi A., Sakurai Y., Tanaka H.. BNCT system using 30 MeV H-cyclotron. Proceedings of Cyclotrons Lanzhou, China, 2010: 430–432.
- Abe Y., Fuse M., Fujii R., Nakamura M., Imahoru Y., Itami J. Hospital based boron neutron capture therapy in National Cancer Center. An installation design for the accelerator-based epithermal neutron source. In: Abstracts of 15th International Congress on Neutron Capture Therapy. 2012, Sept. 10–14; Tsukuba, Japan: 109–110.
- Kumada H., Kurihara H., Yoshioka M., Kobayashi H., Matsumoto H., Sugano T. et al. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy // *Appl. Radiat. Isot.* 2015; 106: 78–83.
- Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов // *Физика элементарных частиц и атомного ядра*. 2015; 46 (6): 1770–830.
- Зайди Л., Кашаева Е.А., Лежнин С.И., Малышкин Г.Н., Самарин С.И., Сычева Т.В., Таскаев С.Ю., Фролов С.А. Система формирования пучка нейтронов для бор-нейтронзахватной терапии // *Ядерная физика*. 2017; 80 (1): 63–69.
- Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors. Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proceedings of 12th International Congress on Neutron Capture Therapy. “From the Past to the Future”, October 9–13, 2006; Takamatsu, Kagawa, ed.: Nakagawa Y., Kobayashi T., Fukuda H. Japan, 2006: 531–534.
- McMahon S.J., Paganetti H., Prise K.M. Optimising element choice for nanoparticle radiosensitisers // *Nanoscale*. 2016; 8 (1): 581–589. doi:10.1039/c5nr07089a.
- Lipengolts A.A., Khokhlov V.F., Kulakov V.N., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Sheino I.N. Photon capture

- therapy – process analog of neutron capture therapy. first experimental results of melanoma treatment in Mice. *New Challenges in Neutron Capture Therapy 2010. Proceedings of 14th International Congress on Neutron Capture Therapy, October 25–29, 2010, Buenos Aires, Argentina, 2010: 105–106.*
19. Lipengolts A.A., Cherepanov A.A., Kulakov V.N., Grigorieva E.Y., Sheino I.N., Klimanov V.A. Antitumor efficacy of extracellular complexes with gadolinium in Binary Radiotherapy // *Applied Radiation and Isotopes*. 2015; 106: 233–236. doi:10.1016/j.apradiso.2015.07.051.
 20. Lipengolts A., Cherepanov A., Kulakov V., Sheino I., Grigorieva E., Klimanov V. Gadolinium enhanced x-rays radiotherapy of murine adenocarcinoma Ca755 // *Radiotherapy & Oncology*. 2016; 119 (1): 958–959.
 21. Apanasevitsch V.I., Lukjanov P.A., Lagureva A.V., Polkovnikova A.S. et al. Sposob foton-zachvatnoj terapii opucholey [The method of photon-capture therapy of tumors]. Patent RF № 2533267, 2013. http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2533/2533267/patent-2533267.pdf (in Russian).
 22. Fairchild R., Bond V.P. Photon activation therapy // *Strahlentherapie*. 1984; 160: 758–763.
 23. Fairchild R.G., Laster B.H., Popenoe E.A. et al. Photon-activation therapy (PAT) // *Med. Phys.* 1985; 12: 536.
 24. Karnas S.J., Yu E., McGarryk R.C., Battista J.J. Optimal photon energies for IUDR K-edge radiosensitization with filtered x-ray and radioisotope sources // *Phys. Med. Biol.* 1999; 44: 2537–2549.
 25. Biston M.C., Joubert A., Charvet A.M., Balosso J., Foray N. In vitro and in vivo optimization of an anti-glioma modality based on synchrotron X-ray photoactivation of platinated drugs // *Radiat. Res.* 2009; 172 (3): 348–358. doi: 10.1667/RR1650.1
 26. Rousseau J., Boudou C., Barth R.F. et al. Enhanced survival and cure of f98 glioma-bearing rats following intracerebral delivery of carboplatin in combination with photon irradiation // *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5195–5201.
 27. Rousseau J., Barth R.F., Moeschberger M.L., Elleaume H. Efficacy of intracerebral delivery of Carboplatin in combination with photon irradiation for treatment of F98 glioma-bearing rats // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 73: 530–536.
 28. Biston M.C., Joubert A., Adam J.F., Elleaume H., Bohic S., Charvet A.M., Estive F., Foray N., Balosso J. Cure of Fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays // *Cancer Res.* 2004; 1, 64 (7): 2317–2323.
 29. Estive F., Adam J., Biston M.C., Joubert A., Corde S., Boudou C., Rousseau J., Gastaldo J., Bencokova Z., Charvet A.M., Foray N., Le Bas J.F., Balosso J., Elleaume H. High-Z compounds for synchrotron stereotactic radiotherapy: developments and perspectives // *Contrast Media Mol. Imaging*. 2006; 1 (2): 60 17193619 (P, S, E, B, D).
 30. Bencokova Z., Balosso J., Foray N. Radiobiological features of the anti-cancer strategies involving synchrotron X-rays // *J. Synchrotron Rad.* 2008; 15: 74–85.
 31. Rousseau J., Barth R.F., Fernandez M., Adam J.F., Balosso J., Estive F., Elleaume H. Efficacy of intracerebral delivery of cisplatin in combination with photon irradiation for treatment of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2010; 98(3): 287–295.
 32. Adam J.F., Balosso J., Bobyk L., Charvet A.M., Edouard M., Elleaume H., Estive F., Le Bas J.F., Rousseau J., Joubert A. Radiation Therapy Using Synchrotron Radiation: Preclinical Studies Toward Clinical Trials // *Synchrotron radiation news*. 2011; 24 (2).
 33. Yang W., Huo T., Barth R.F., Gupta N., Weldon M., Greccula J.C., Ross B.D., Hoff B.A., Chou T.C., Rousseau J., Elleaume H. Convection enhanced delivery of carboplatin in combination with radiotherapy for the treatment of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2011; 101(3): 379–390.
 34. Bobyk L., Edouard M., Deman P., Rousseau J., Adam J.F., Ravanat J.L., Estive F., Balosso J., Barth R.F., Elleaume H. Intracerebral delivery of carboplatin in combination with either 6 MV photons or monoenergetic synchrotron X-rays are equally efficacious for treatment of the F98 rat glioma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2012; 20 (31): 78.
 35. Barth R.F., Coderre J.A., Graza M, Vicente H., Blue T.E. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects // *Clinical Cancer Research*. 2005; 11: 3987–4002.
 36. Barth R.F., Joensuu H. Boron neutron capture therapy for the treatment of glioblastomas and extracranial tumours: As effective, more effective or less effective than photon irradiation? // *Radiotherapy and Oncology*. 2007; 82(2): 119–122.
 37. Barth R.F. Boron neutron capture therapy at the crossroads: Challenges and opportunities // *Applied Radiation and Isotopes*. 2009; 67: 53–56.
 38. Huo T., Barth R.F., Yang W., Nakkula R.J., Koynova R., Tenchov B., Chaudhury A.R., Agius L., Boulikas T., Elleaume H., Lee R.J. Preparation, biodistribution and neurotoxicity of liposomal cisplatin following convection enhanced delivery in normal and F98 glioma bearing rats // *PLoS One*. 2012; 7 (11).
 39. Coquery N., Pannetier N., Farion R., Herbette A., Azurmendi L., Clarencon D., Bauge S., Josserand V., Rome C., Coll J.L., Sun J.S., Barbier E.L., Dutreix M., Remy C.C. Distribution and radiosensitizing effect of cholesterol-coupled Dbait molecule in rat model of glioblastoma // *PLoS One*. 2012; 7 (7).
 40. Li R., Wu W., Liu Q., Wu P., Xie L., Zhu Z., Yang M., Qian X., Ding Y., Yu L., Jiang X., Guan W., Liu B. Intelligently targeted drug delivery and enhanced antitumor effect by gelatinase-responsive nanoparticles // *PLoS One*. 2013.
 41. Yang W., Barth R.F., Wu G., Huo T., Tjarks W., Ciesielski M., Fenstermaker R.A., Ross B.D., Wikstrand C.J., Riley K.J., Binns P.J. Convection enhanced delivery of boronated EGF as a molecular targeting agent for neu-

- tron capture therapy of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2009; 95 (3): 355–365.
42. Kawabata S., Yang W., Barth R.F., Wu G., Huo T., Binns P.J., Riley K.J., Ongayi O., Gottumukala V., Vicente M.G. Convection enhanced delivery of carboranylporphyrins for neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2011; 103 (2): 175–185.
 43. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The concurrent chemoradiation paradigm - general principles // *Nature Clinical Practice Oncology.* 2007; 4 (2): 86–100.
 44. Chadwick K.H., Leenhouts H.P., Szumiel I. et al. An analysis of the interaction of a platinum complex and radiation with CHO cells using the molecular theory of cell survival // *Int. J. Radiat. Biol.* 1976; 30: 511–524.
 45. Yapp D.T., Lloyd D.K., Zhu J. et al. The potentiation of the effect of radiation treatment by intratumoral delivery of cisplatin // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 413–420.
 46. Montenegro M., Nahar S.N., Pradhan A.K. et al. Monte Carlo simulations and atomic calculations for Auger processes in biomedical nanotheranostics // *J. Phys. Chem A.* 2009; 113: 12364–12369.
 47. Lim S.N., Pradhan A.K., Barth R.F., Nahar S.N., Nakkula R.J., Yang W., Palmer A.M., Turro C., Weldon M., Bell E.H., Mo X. Tumoricidal activity of low-energy 160-KV versus 6-MV X-rays against platinum-sensitized F98 glioma cells // *J. Radiat. Res.* 2015; 56 (1): 77–89. doi: 10.1093/jrr/rru084.
 48. Shi M., Fortin D., Sanche L., Paquette B. Convection-enhancement delivery of platinum-based drugs and Lipoplatin™ to optimize the concomitant effect with radiotherapy in F98 glioma rat model // *Invest. New Drugs.* 2015; 33 (3): 555–563. doi:10.1007/s10637-015-0228-4.
 49. Yang W., Barth R.F., Huo T. et al. Radiation therapy combined with intracerebral administration of carboplatin for the treatment for brain tumors // *Radiat Oncol.* 2014; 9: 25.
 50. Setua S., Ouberai M., Piccirillo S.G., Watts C., Welland M. Cisplatin-tethered gold nanospheres for multimodal chemo-radiotherapy of glioblastoma // *Nanoscale.* 2014; 6: 10865–10873. doi: 10.1039/c4nr03693j.
 51. Mesa A.V., Norman A., Solberg T.D. Dose distributions using kilovoltage X-rays and dose enhancement from iodine contrast agents // *Phys. Med. Biol.* 1999; 44: 19–55.
 52. Verhaegen F., Reniers B., Deblois F., Devic S., Seuntjens J., Hristov D. Dosimetric and microdosimetric study of contrast-enhanced radiotherapy with kilovolt x-rays // *Phys. Med. Biol.* 2005; 50: 3555–3569.
 53. Adam J.F., Elleaume H., Joubert A., Biston M.C., Charvet A.M., Balosso J., Le Bas J.F., Estive F. Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent: First trial on rats bearing F98 gliomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 157 (5): 1413–1426.
 54. Corde S., Joubert A., Adam J.F., Charvet A.M., Le Bas J.F., Estive F., Elleaume H., Balosso J. Synchrotron radiation-based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds // *Br. J. Cancer.* 2004; 2; 91 (3): 544–551.
 55. Adam J. F., Joubert A., Biston M.C., Charvet A.M., Peoc'h M., Le Bas J.F., Balosso J., Estive F., Elleaume H. Prolonged survival of Fischer rats bearing F98 glioma after iodine-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005a; 7: 16338098.
 56. Adam J.F., Biston M.C., Joubert A., Charvet A.M., Le Bas J.F., Estive F., Elleaume H. Enhanced delivery of iodine for synchrotron stereotactic radiotherapy by means of intracarotid injection and blood-brain barrier disruption: quantitative iodine biodistribution studies and associated dosimetry // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 b; 15, 61 (4): 1173–1182.
 57. Edouard M., Broggio D., Prezado Y., Estive F., Elleaume H., Adam J.F. Treatment plans optimization for contrast-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy // *Med. Phys.* 2010; 37 (6): 5487–5504.
 58. Schultz B.-J., Wust P., Ludemann L., Jost G., Pietsch H. Monte Carlo simulation of contrast-enhanced whole brain radiotherapy on a CT scanner // *Med. Phys.* 2011; 38 (8).
 59. Garnica-Garza H.M. Contrast-enhanced radiotherapy: feasibility and characteristics of the physical absorbed dose distribution for deep seated tumors // *Phys. Med. Biol.* 2009; 54: 5411–5425.
 60. Perez-Lopez C.E., Garnica-Garza H.M. Monte Carlo modeling and optimization of contrast-enhanced radiotherapy of brain tumors // *Phys. Med. Biol.* 2011; 56: 4059–4072.
 61. Francis D., Richards G.M., Forouzannia A., Mehta M.P., Khuntia D. Motexafin gadolinium: a novel radiosensitizer for brain tumors // *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10: 2171–2180.
 62. Coulter J.A., Hyland W.B., Nicol J., Currell F.J. Radiosensitising nanoparticles as novel cancer therapeutics--pipe dream or realistic prospect? // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* 2013; 25: 593–603. 10.1016/j.clon.2013.06.011.
 63. Taupin F., Flaender M., Delorme R., Brochard T., Mayol J-F., Arnaud J., Perriat P., Sancey L., Lux F., Barth R., Carrière M., Ravanat J-L, Elleaume H. Gadolinium nanoparticles and contrast agent as radiation sensitizers // *Physics in Medicine and Biology.* 2015; 60 4449.
 64. Sancey L., Lux F., Kotb S., Roux S., Dufort S., Bianchi A. et al. The use of theranostic gadolinium-based nanoprobes to improve radiotherapy efficacy // *Br. J. Radiol.* 2014; 87: 20140134. doi:10.1259/bjr.20140134.
 65. Detappe A., Kunjachan S., Rottmann J., Robar J., Tsiamas P., Korideck H., Tillement O., Ross Berbeco R. AGuIX nanoparticles as a promising platform for image-guided radiation therapy // *Cancer Nano.* 2015; 6: 4. DOI 10.1186/s12645-015-0012-3.
 66. LeDuc G., Roux S., Paruta-Tuarez A., Dufort S., Brauer E., Marais A., Truillet C., Sancey L., Perriat P., Lux F.,

- Tillement O. Advantages of gadolinium based ultrasmall nanoparticles vs molecular gadolinium chelates for radiotherapy guided by MRI for glioma treatment // *Cancer Nanotechnology*. 2014, 5: 4. doi:10.1186/s12645-014-0004-8.
67. Schmidt M.A., Payne G.S. Radiotherapy planning using MRI // *Phys. Med. Biol.* 2015; 60: 323–361.
 68. Hainfeld J.F., Slatkin D.N., Smilowitz H.M. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice // *Phys. Med. Biol.* 2004; 49: 309–315.
 69. Chithrani B.D.; Jelveh S.; Jalali F.; Van Prooijen, M.; Allen C.; Bristow R.G.; Hill R.P.; Jaffray D.A. Gold nanoparticles as a radiation sensitizer in cancer therapy // *Radiat. Res.* 2010; 173: 719–728.
 70. Hainfeld J.F. et al. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice // *Nanomedicine*. 2013; 8 (10): 1601–1609.
 71. Chang M.-Y., Shiau, A.-L., Chen, Y.-H., Chang, C.-J., Chen, H.H.-W., Wu C.-L. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with singledose clinical electron beams on tumor-bearing mice // *Cancer Sci.* 2008; 99: 1479–1484.
 72. Maeda H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: The key role of tumor-selective macromolecular drug targeting // *Adv. Enzyme Regul.* 2001; 41: 189–207.
 73. Greish K. Enhanced permeability and retention of macromolecular drugs in solid tumors: A royal gate for targeted anticancer nanomedicines // *J. Drug Target.* 2007; 15: 457–464.
 74. Choi C.H.; Alabi C.A.; Webster P.; Davis M.E. Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 1235–1240.
 75. Prise K.M.; Schettino G., Folkard M., Held K.D. New insights on cell death from radiation exposure // *Lancet Oncol.* 2005; 6: 520–528.
 76. McMahon S.J.; McNamara A.L.; Schuemann J., Prise K.M., Paganetti H. Mitochondria as a target for radiosensitisation by gold nanoparticles // *Journal of Physics: Conference Series*. 2017; 777 (1): 012008. DOI: 10.1088/1742-6596/777/1/012008.
 77. Pignol J., Rakovitch E., Beachey D., LeSech C. Clinical significance of atomic inner shell ionization (ISI) and Auger cascade for radiosensitization using IUdR, BUdR, platinum salts, or gadolinium porphyrin compounds // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 15, 55 (4): 1082–1091.
 78. Lehnert S. Radiosensitizers and radiochemotherapy in the treatment of cancer. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2015: 515.
 79. Butterworth K.T., McMahon S.J., Currell F.J., Prise K.M.. Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization // *Nanoscale*. 2012; 4: 4830–4838.
 80. Tsiamas P., Liu B., Cifter F., Ngwa W. F., Berbeco R.I., Kappas C., Theodorou K., Marcus K., Makrigiorgos M.G., Sajo E., Zygmanski P. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement // *Phys. Med. Biol.* 2013; 58: 451–464. doi:10.1088/0031-9155/58/3/451.
 81. Polf J.C., Bronk L.F., Driessen W.H.P., Arap W., Pasqualini R., Gillin M. Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles // *Appl. Phys. Lett.* 2011; 98: 193702. <http://dx.doi.org/10.1063/1.3589914>.
 82. LeSech C., Kobayashi K., Usami N., Furusawa Y., Porcel S. Lacombe. Comment on “Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles” // *Appl. Phys. Lett.* 2011; 98: 193702. <http://dx.doi.org/10.1063/1.3675570>.
 83. Kobayashi K. et al. Enhancement of X-ray-induced breaks in DNA bound to molecules containing platinum: a possible application to hadrontherapy // *Radiat. Res.* 2002; 157: 32. [http://dx.doi.org/10.1667/0033-7587\(2002\)157\[0032:EOXRIB\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1667/0033-7587(2002)157[0032:EOXRIB]2.0.CO;2).
 84. Lechtman E., Mashouf S., Chattopadhyay N., Keller B., Lai P., Cai Z., Reilly R., Pignol J. A Monte Carlo-based model of gold nanoparticle radiosensitization accounting for increased radiobiological effectiveness // *Phys. Med. Biol.* 2013; 58 (10): 3075–3087. doi: 10.1088/0031-9155/58/10/3075.
 85. Štefančíková L., Lacombe S., Salado D., Porcel E., Pagáčová E., Tillement O., Lux F., Держ D., Kozubek S., Falk M. Effect of gadolinium-based nanoparticles on nuclear DNA damage and repair in glioblastoma tumor cells // *Journal of Nanobiotechnology*. 2016; 14: 63. doi: 10.1186/s12951-016-0215-8.
 86. Detappe A., Kunjachan S., Dranň P., Kotb S., Myronakis M., Biancur D.E., Ireland T., Wagar M., Lux F., Tillement O., Berbeco R. Key clinical beam parameters for nanoparticle-mediated radiation dose amplification // *Sci. Rep.* 2016; 6: 34040. doi: 10.1038/srep34040.
 87. Jacob Van Dyk. Advances in modern radiation therapy, Medical Physics Pub. Corp. 2005.
 88. Connell P.P., Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective // *Cancer Res.* 2009; 69: 383–392. 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871
 89. Bergs J.W., Wacker M.G., Hehlhans S., Piiper A., Multihoff G., Rödell C., Rödell F. The role of recent nanotechnology in enhancing the efficacy of radiation therapy // *BBA – Reviews on Cancer*. 2015. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.008.
 90. Espinoza-Castaneda M., de la Escosura-Muniz A., Gonzalez-Ortiz G., Martin-Orue S.M, Perez J.F., Merkoci A. Casein modified gold nanoparticles for future theranostic applications // *Biosens Bioelectron.* 2013; 40 (1): 271–276.
 91. Retif P., Pinel S., Toussaint M., Frochot C., Chouikrat R., Bastogne T., Barberi-Heyob M. Nanoparticles for radiation therapy Enhancement: the key parameters // *Theranostics*. 2015; 5 (9): 1030–1045.

Поступила в редакцию 22.03.2017

Утверждена к печати 30.06.2017

Шейно Игорь Николаевич, канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией, ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва.

Ижевский Павел Владимирович, канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва.

Липенгольц Алексей Андреевич, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник, ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва.

Кулаков Виктор Николаевич, д-р хим. наук, вед. науч. сотрудник, ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва.

Вагнер Александр Рудольфович, канд. физ.-мат. наук, НИ ТПУ, г. Томск.

Варлачев Валерий Александрович, д-р техн. наук, профессор, зав. лабораторией, НИ ТПУ, г. Томск.

Сухих Евгения Сергеевна, канд. физ.-мат. наук, медицинский физик, ТООД; ст. преподаватель, НИ ТПУ, г. Томск.

(✉) Ижевский Павел Владимирович, e-mail: izhevsky09@gmail.com.

УДК 616-006.6:615.849:001.89

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-192-209

For citation: Sheino I.N., Izhevskij P.V., Lipengolts A.A., Kulakov V.N., Wagner A.A., Sukhikh E.S., Varlachev V.A. Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 192–209

Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems

Sheino I.N.¹, Izhevskij P.V.¹, Lipengolts A.A.¹, Kulakov V.N.¹,
Wagner A.A.², Sukhikh E.S.^{2,3}, Varlachev V.A.²

¹ A.I. Burnazian Federal Medical Biophysical Center
46, Givopisnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Tomsk Regional Oncology Center
115, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

REFERENCES

The review is devoted to the problems of the development of binary technologies of radiation therapy - neutron and photon-capture therapy of malignant neoplasms. These technologies are based on the principle of "biological" targeting: irradiation of a tumor with pre-delivered special preparations increasing energy release and the relative biological efficiency of primary radiation. The basis of methods, characteristics of sources of external irradiation and used preparations, and stages of development of technologies are described. The development and implementation of binary technologies attract a great number of researchers but are restrained by the shortage of operating sources of epithermal neutrons (reactors, neutron generators based on accelerators) and the lack of accurate radiation dosimetry planning systems that takes into account the dynamics and accumulation of drugs in tumors.

Key words: malignant neoplasms, neutron-capture therapy, photon-capture therapy, binary technologies of radiotherapy, boron-10, gadolinium, gold, platinum.

REFERENCES

1. Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. (eds). Neutron capture therapy: principles and applications. Springer; 2012: 553. doi:10.1007/978-3-642-31334-9.

2. Khokhlov V.F., Sheino I.N., Kulakov V.N. et al. Sposob fon-ton-zachvatnoj terapii zlocatchestvennich opucholej [The method of photon-capture therapy of malignant tumors] Patent RF 2270045, 2006. <http://bd.patent.su/2270000-2270999/pat/servlet/servlet0c2a.html> (in Russian).

3. Rolf F. Barth, Graca M., Vicente H., Harling Otto K., Kiger III W.S., Kent J. Riley, Peter J. Binns, Franz M. Wagner, Minoru Suzuki, Teruhito Aihara, Itsuro Kato, Shinji Kawabata. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer // *Radiation Oncology*. 2012; 7: 146.
4. Moss R.L., Aizawa O., Beynon D., Brugger R., Constantine G., Harling O., Liu H.B., Watkins P. The requirements and development of neutron beams for neutron capture therapy of brain cancer // *Journal of Neuro-Oncology*. 1997; 33: 27–40.
5. IAEA-TECDOC-1223 «Current status of neutron capture therapy», 2001.
6. Harling O.K., Riley K.J. Fission reactor neutron sources for neutron capture therapy – a critical review // *Journal of Neuro-Oncology*. 2003; 82: 7–17.
7. Zaitsev K.N., Portnov A.A., Mishcherina O.V., Kulakov V.N., Khokhlov V.F., Meshcherikova V.V., Mitin V.N., Koslovskaya N.G., Sheino I.N.. Neutron capture therapy at the MEPHI reactor // *International Journal of Nuclear Science and Technology*. 2004; 1: 83–101.
8. Mitin V.N., Kulakov V.N., Khokhlov V.F., Sheino I.N., Bass L.P., Kozlovskaya N.G., Zaitsev K.N., Portnov A.A., Yagnikov S.A., Shiryaev S.V. BNCT of canine osteosarcoma // 12th International Congress on Neutron Capture Therapy. “From the Past to the Future”, October 9-13, 2006, Takamatsu, Kagawa, ed.: Nakagawa Y., Kobayashi T., Fukuda H. Japan, 2006: 135–138.
9. Mitin V.N., Kulakov V.N., Khokhlov V.F., Sheino I.N., Arnpolskaya A.M., Kozlovskaya N.G., Zaitsev K.N., Portnov A.A. Comparison of BNCT and GdNCT efficacy in treatment of canine cancer // *Applied Radiation and Isotopes*. 2009; 67: 299–301.
10. Zaitsev K.N., Portnov A.A., Sacharov V.K., Troshchin V.S., Kvasov V.I., Savkin V.A., Mitscherina O.V., Lipengolts A.A., Khokhlov V.F., Kulakov V.N., Mitin V.N., Kozlovskaya N.G., Sheino I.N. Rasrabotka tehnologij nejtron-zachvatnoj terapii zlocatchestvennich opucholej i provedenie predcliniticheskich issledovanij na jadernom reaktore MIPhI [Development of neutron-capture therapy of malignant tumors and preclinical research at the IRT MEPHI nuclear reactor]. *Inginernaaj Phisica – Engineering Physics*. 2007; 2: 122–140 (in Russian).
11. Mitsumoto T., Fujita K., Ogasawara T., Tsutsui H., Yajima S., Maruhashi A., Sakurai Y., Tanaka H.. BNCT system using 30 MeV H-cyclotron. Proceedings of Cyclotrons Lanzhou, China, 2010: 430–432.
12. Abe Y., Fuse M., Fujii R., Nakamura M., Imahoru Y., Itami J. Hospital based boron neutron capture therapy in National Cancer Center. An installation design for the accelerator-based epithermal neutron source. In: Abstracts of 15th International Congress on Neutron Capture Therapy. 2012, Sept. 10–14; Tsukuba, Japan: 109–110.
13. Kumada H., Kurihara H., Yoshioka M., Kobayashi H., Matsumoto H., Sugano T. et al. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy // *Appl. Radiat. Isot.* 2015; 106: 78–83.
14. Taskaev S.Yu. Uskoritelnij istotschnic epiteplovich nejtronov [Accelerator Based Epithermal Neutron Source]. *Physica of elementarnich tschastic i atomnogo jadra – Physics of Particles and Nuclei*. 2015. 46 (6): 1770–1830 (in Russian).
15. Zaidi L., Kaschaeva E.A., Legnin S.I., Malischkin G.N., Samarin S.I., Sitcheva T.V., Taskaev S. Yu., Frolov S.A. Sistema formirovanij puchka nejtronov dlaj bor-nejtronzachvatnoj terapii [Neutron-beam-shaping assembly for boron neutron capture therapy]. *Physica atomnogo jadra – Physics of Atomic Nuclei*. 2017. 80 (1): 63–66. doi: 10.7868/S0044002717010160 (in Russian).
16. Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors // *Advances in Neutron Capture Therapy 2006*. Proceedings of 12th International Congress on Neutron Capture Therapy. “From the Past to the Future”, October 9–13, 2006; Takamatsu, Kagawa, ed.: Nakagawa Y., Kobayashi T., Fukuda H. Japan, 2006: 531–534.
17. McMahon S.J., Paganetti H., Prise K.M. Optimising element choice for nanoparticle radiosensitisers // *Nanoscale*. 2016; 8 (1): 581–589. doi:10.1039/c5nr07089a.
18. Lipengolts A.A., Khokhlov V.F., Kulakov V.N., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Sheino I.N. Photon capture therapy – process analog of neutron capture therapy. First Experimental Results of Melanoma Treatment in Mice. New Challenges in Neutron Capture Therapy 2010. Proceedings of 14th International Congress on Neutron Capture Therapy, October 25–29, 2010, Buenos Aires, Argentina, 2010: 105–106.
19. Lipengolts A.A., Cherepanov A.A., Kulakov V.N., Grigorieva E.Y., Sheino I.N., Klimanov V.A. Antitumor efficacy of extracellular complexes with gadolinium in Binary Radiotherapy // *Applied Radiation and Isotopes*. 2015; 106: 233–236. doi:10.1016/j.apradiso.2015.07.051.
20. Lipengolts A., Cherepanov A., Kulakov V., Sheino I., Grigorieva E., Klimanov V. Gadolinium enhanced x-rays radiotherapy of murine adenocarcinoma Ca755 // *Radiotherapy & Oncology*. 2016; 119 (1): 958–959.
21. Apanasevitch V.I., Lukjanov P.A., Lagureva A.V., Polkovnikova A.S. et al. Sposob foton-zachvatnoj terapii opucholej [The method of photon-capture therapy of tumors]. Patent RF № 2533267, 2013. http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2533/2533267/patent-2533267.pdf (in Russian).
22. Fairchild R., Bond V.P. Photon activation therapy // *Strahlentherapie*. 1984; 160: 758–763.
23. Fairchild R.G., Laster B.H., Popenoe E.A. et al. Photon activation therapy (PAT) // *Med. Phys.* 1985; 12: 536.
24. Karnas S.J., Yu E., McGarryk R.C., Battista J.J. Optimal photon energies for IUdR K-edge radiosensitization with filtered x-ray and radioisotope sources // *Phys. Med. Biol.* 1999; 44: 2537–2549.

25. Biston M.C, Joubert A, Charvet A.M, Balosso J., Foray N. In vitro and in vivo optimization of an anti-glioma modality based on synchrotron X-ray photoactivation of platinated drugs // *Radiat. Res.* 2009; 172 (3): 348–358. doi: 10.1667/RR1650.1
26. Rousseau J., Boudou C., Barth R.F. et al. Enhanced survival and cure of f98 glioma-bearing rats following intracerebral delivery of carboplatin in combination with photon irradiation // *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5195–5201.
27. Rousseau J., Barth R.F., Moeschberger M.L, Elleaume H. Efficacy of intracerebral delivery of Carboplatin in combination with photon irradiation for treatment of F98 glioma-bearing rats // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 73: 530–536.
28. Biston M.C., Joubert A., Adam J.F., Elleaume H., Bohic S., Charvet A.M., Estive F., Foray N., Balosso J. Cure of Fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays // *Cancer Res.* 2004; 1, 64 (7): 2317–2323.
29. Estive F., Adam J., Biston M.C, Joubert A., Corde S., Boudou C., Rousseau J., Gastaldo J., Bencokova Z., Charvet A.M, Foray N., Le Bas J.F., Balosso J., Elleaume H. High-Z compounds for synchrotron stereotactic radiotherapy: developments and perspectives // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2006; 1 (2): 60 17193619 (P, S, E, B, D).
30. Bencokova Z., Balosso J., Foray N. Radiobiological features of the anti-cancer strategies involving synchrotron X-rays // *J. Synchrotron Rad.* 2008; 15: 74–85.
31. Rousseau J., Barth R.F., Fernandez M., Adam J.F., Balosso J., Estive F., Elleaume H. Efficacy of intracerebral delivery of cisplatin in combination with photon irradiation for treatment of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2010; 98(3): 287–295.
32. Adam J.F., Balosso J., Bobyk L., Charvet A.M., Edouard M., Elleaume H., Estive F., Le Bas J.F., Rousseau J., Joubert A. Radiation Therapy Using Synchrotron Radiation: Preclinical Studies Toward Clinical Trials // *Synchrotron radiation news.* 2011; 24 (2).
33. Yang W., Huo T., Barth R.F., Gupta N., Weldon M., Grecula J.C., Ross B.D., Hoff B.A., Chou T.C., Rousseau J., Elleaume H. Convection enhanced delivery of carboplatin in combination with radiotherapy for the treatment of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2011; 101(3): 379–390.
34. Bobyk L., Edouard M., Deman P., Rousseau J., Adam J.F., Ravanat J.L., Estive F., Balosso J., Barth R.F, Elleaume H. Intracerebral delivery of carboplatin in combination with either 6 MV photons or monoenergetic synchrotron X-rays are equally efficacious for treatment of the F98 rat glioma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2012; 20 (31): 78.
35. Barth R.F., Coderre J.A., Graza M, Vicente H., Blue T.E. Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects // *Clinical Cancer Research.* 2005; 11: 3987–4002.
36. Barth R.F., Joensuu H. Boron neutron capture therapy for the treatment of glioblastomas and extracranial tumours: As effective, more effective or less effective than photon irradiation? // *Radiotherapy and Oncology.* 2007; 82(2): 119–122.
37. Barth R.F. Boron neutron capture therapy at the crossroads: Challenges and opportunities // *Applied Radiation and Isotopes.* 2009; 67: 53–56.
38. Huo T., Barth R.F., Yang W., Nakkula R.J., Koynova R., Tenchov B., Chaudhury A.R., Agius L., Boulikas T., Elleaume H., Lee R.J. Preparation, biodistribution and neurotoxicity of liposomal cisplatin following convection enhanced delivery in normal and F98 glioma bearing rats // *PLoS One.* 2012; 7 (11).
39. Coquery N., Pannetier N., Farion R., Herbette A., Azurmendi L., Clarencon D., Bauge S., Josserand V., Rome C., Coll J.L., Sun J.S., Barbier E.L., Dutreix M., Remy C.C. Distribution and radiosensitizing effect of cholesterol-coupled Dbait molecule in rat model of glioblastoma // *PLoS One.* 2012; 7 (7).
40. Li R., Wu W., Liu Q., Wu P., Xie L., Zhu Z., Yang M., Qian X., Ding Y., Yu L., Jiang X., Guan W., Liu B. Intelligently targeted drug delivery and enhanced antitumor effect by gelatinase-responsive nanoparticles // *PLoS One.* 2013.
41. Yang W., Barth R.F., Wu G., Huo T., Tjarks W., Ciesielski M., Fenstermaker R.A., Ross B.D., Wikstrand C.J., Riley K.J., Binns P.J. Convection enhanced delivery of boronated EGF as a molecular targeting agent for neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2009; 95 (3): 355–365.
42. Kawabata S., Yang W., Barth R.F, Wu G., Huo T., Binns P.J., Riley K.J, Ongayi O., Gottumukala V., Vicente M.G. Convection enhanced delivery of carboranylporphyrins for neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2011; 103 (2): 175–185.
43. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The concurrent chemoradiation paradigm - general principles // *Nature Clinical Practice Oncology.* 2007; 4 (2): 86–100.
44. Chadwick K.H., Leenhouts H.P., Szumiel I. et al. An analysis of the interaction of a platinum complex and radiation with CHO cells using the molecular theory of cell survival // *Int. J. Radiat. Biol.* 1976; 30: 511–524.
45. Yapp D.T., Lloyd D.K., Zhu J. et al. The potentiation of the effect of radiation treatment by intratumoral delivery of cisplatin // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 413–420.
46. Montenegro M., Nahar S.N., Pradhan A.K. et al. Monte Carlo simulations and atomic calculations for Auger processes in biomedical nanotheranostics // *J. Phys. Chem A.* 2009; 113: 12364–12369.
47. Lim S.N., Pradhan A.K., Barth R.F., Nahar S.N., Nakkula R.J., Yang W., Palmer A.M., Turro C., Weldon M., Bell E.H., Mo X. Tumoricidal activity of low-energy 160-KV versus 6-MV X-rays against platinum-sensitized F98 glioma cells // *J. Radiat. Res.* 2015; 56 (1): 77–89. doi: 10.1093/jrr/rru084.

48. Shi M., Fortin D., Sanche L., Paquette B. Convection-enhancement delivery of platinum-based drugs and Lipoplatin™ to optimize the concomitant effect with radiotherapy in F98 glioma rat model // *Invest. New Drugs*. 2015; 33 (3): 555–563. doi:10.1007/s10637-015-0228-4.
49. Yang W., Barth R.F., Huo T. et al. Radiation therapy combined with intracerebral administration of carboplatin for the treatment for brain tumors // *Radiat Oncol*. 2014; 9: 25.
50. Setua S., Ouberai M., Piccirillo S.G., Watts C., Welland M. Cisplatin-tethered gold nanospheres for multimodal chemo-radiotherapy of glioblastoma // *Nanoscale*. 2014; 6: 10865–10873. doi: 10.1039/c4nr03693j.
51. Mesa A.V., Norman A., Solberg T.D. Dose distributions using kilovoltage X-rays and dose enhancement from iodine contrast agents // *Phys. Med. Biol.* 1999; 44: 19–55.
52. Verhaegen F., Reniers B., Deblois F., Devic S., Seuntjens J., Hristov D. Dosimetric and microdosimetric study of contrast-enhanced radiotherapy with kilovolt x-rays // *Phys. Med. Biol.* 2005; 50: 3555–3569.
53. Adam J.F., Elleaume H., Joubert A., Biston M.C., Charvet A.M., Balosso J., Le Bas J.F., Estève F. Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent: First trial on rats bearing F98 gliomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 1 57 (5): 1413–1426.
54. Corde S., Joubert A., Adam J.F., Charvet A.M., Le Bas J.F., Estève F., Elleaume H., Balosso J. Synchrotron radiation-based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds // *Br. J. Cancer*. 2004, 2; 91 (3): 544–551.
55. Adam J. F., Joubert A., Biston M.C., Charvet A.M., Peoc'h M., Le Bas J.F., Balosso J., Estève F., Elleaume H. Prolonged survival of Fischer rats bearing F98 glioma after iodine-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005a; 7: 16338098.
56. Adam J.F., Biston M.C., Joubert A., Charvet A.M., Le Bas J.F., Estève F., Elleaume H. Enhanced delivery of iodine for synchrotron stereotactic radiotherapy by means of intracarotid injection and blood-brain barrier disruption: quantitative iodine biodistribution studies and associated dosimetry // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 b; 15, 61 (4): 1173–1182.
57. Edouard M., Broggio D., Prezado Y., Estève F., Elleaume H., Adam J.F. Treatment plans optimization for contrast-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy // *Med. Phys.* 2010; 37 (6): 5487–5504.
58. Schultz B.-J., Wust P., Ludemann L., Jost G., Pietsch H. Monte Carlo simulation of contrast-enhanced whole brain radiotherapy on a CT scanner // *Med. Phys.* 2011; 38 (8).
59. Garnica-Garza H.M. Contrast-enhanced radiotherapy: feasibility and characteristics of the physical absorbed dose distribution for deep seated tumors // *Phys. Med. Biol.* 2009; 54: 5411–5425.
60. Perez-Lopez C.E., Garnica-Garza H.M. Monte Carlo modeling and optimization of contrast-enhanced radiotherapy of brain tumors // *Phys. Med. Biol.* 2011; 56: 4059–4072.
61. Francis D., Richards G.M., Forouzannia A., Mehta M.P., Khuntia D. Motexafin gadolinium: a novel radiosensitizer for brain tumors // *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10: 2171–2180.
62. Coulter J.A., Hyland W.B., Nicol J., Currell F.J. Radiosensitising nanoparticles as novel cancer therapeutics—pipe dream or realistic prospect? // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol)*. 2013; 25: 593–603. 10.1016/j.clon.2013.06.011.
63. Taupin F., Flaender M., Delorme R., Brochard T., Mayol J.-F., Arnaud J., Perriat P., Sancey L., Lux F., Barth R., Carrière M., Ravanat J.-L., Elleaume H. Gadolinium nanoparticles and contrast agent as radiation sensitizers // *Physics in Medicine and Biology*. 2015; 60 4449.
64. Sancey L., Lux F., Kotb S., Roux S., Dufort S., Bianchi A. et al. The use of theranostic gadolinium-based nanoprobes to improve radiotherapy efficacy // *Br. J. Radiol.* 2014; 87: 20140134. doi:10.1259/bjr.20140134.
65. Detappe A., Kunjachan S., Rottmann J., Robar J., Tsiamas P., Korideck H., Tillement O., Ross Berbeco R. AGuIX nanoparticles as a promising platform for image-guided radiation therapy // *Cancer Nano*. 2015; 6: 4. DOI 10.1186/s12645-015-0012-3.
66. LeDuc G., Roux S., Paruta-Tuarez A., Dufort S., Brauer E., Marais A., Truillet C., Sancey L., Perriat P., Lux F., Tillement O. Advantages of gadolinium based ultrasmall nanoparticles vs molecular gadolinium chelates for radiotherapy guided by MRI for glioma treatment // *Cancer Nanotechnology*. 2014, 5: 4. doi:10.1186/s12645-014-0004-8.
67. Schmidt M.A., Payne G.S. Radiotherapy planning using MRI // *Phys. Med. Biol.* 2015; 60: 323–361.
68. Hainfeld J.F., Slatkin D.N., Smilowitz H.M. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice // *Phys. Med. Biol.* 2004; 49: 309–315.
69. Chithrani B.D.; Jelveh S.; Jalali F.; Van Prooijen, M.; Allen C.; Bristow R.G.; Hill R.P.; Jaffray D.A. Gold nanoparticles as a radiation sensitizer in cancer therapy // *Radiat. Res.* 2010; 173: 719–728.
70. Hainfeld J.F. et al. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice // *Nanomedicine*. 2013; 8 (10): 1601–1609.
71. Chang M.-Y., Shiau, A.-L., Chen, Y.-H., Chang, C.-J., Chen, H.H.-W., Wu C.-L. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with singledose clinical electron beams on tumor-bearing mice // *Cancer Sci.* 2008; 99: 1479–1484.
72. Maeda H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: The key role of tumor-selective macromolecular drug targeting // *Adv. Enzyme Regul.* 2001; 41: 189–207.
73. Greish K. Enhanced permeability and retention of macromolecular drugs in solid tumors: A royal gate for tar-

- geted anticancer nanomedicines // *J. Drug Target.* 2007; 15: 457–464.
74. Choi C.H.; Alabi C.A.; Webster P.; Davis M.E. Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 1235–1240.
 75. Prise K.M.; Schettino G.; Folkard M.; Held K.D. New insights on cell death from radiation exposure // *Lancet Oncol.* 2005; 6: 520–528.
 76. McMahon S.J.; McNamara A.L.; Schuemann J.; Prise K.M.; Paganetti H. Mitochondria as a target for radiosensitization by gold nanoparticles // *Journal of Physics: Conference Series.* 2017; 777 (1): 012008. DOI: 10.1088/1742-6596/777/1/012008.
 77. Pignol J., Rakovitch E., Beachey D., LeSech C. Clinical significance of atomic inner shell ionization (ISI) and Auger cascade for radiosensitization using IUdR, BUdR, platinum salts, or gadolinium porphyrin compounds // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 15, 55 (4): 1082–1091.
 78. Lehnert S. Radiosensitizers and radiochemotherapy in the treatment of cancer. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2015: 515.
 79. Butterworth K.T., McMahon S.J., Currell F.J., Prise K.M. Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization // *Nanoscale.* 2012; 4: 4830–4838.
 80. Tsiamas P., Liu B., Cifter F., Ngwa W. F., Berbeco R.I., Kappas C., Theodorou K., Marcus K., Makrigiorgos M.G., Sajo E., Zygmanski P. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement // *Phys. Med. Biol.* 2013; 58: 451–464. doi:10.1088/0031-9155/58/3/451.
 81. Polf J.C., Bronk L.F., Driessen W.H.P., Arap W., Pasqualini R., Gillin M. Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles // *Appl. Phys. Lett.* 2011; 98: 193702. <http://dx.doi.org/10.1063/1.3589914>.
 82. LeSech C., Kobayashi K., Usami N., Furusawa Y., Porcel S. Lacombe. Comment on “Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles” // *Appl. Phys. Lett.* 2011; 98: 193702. <http://dx.doi.org/10.1063/1.3675570>.
 83. Kobayashi K. et al. Enhancement of X-ray-induced breaks in DNA bound to molecules containing platinum: a possible application to hadrontherapy // *Radiat. Res.* 2002; 157: 32. [http://dx.doi.org/10.1667/0033-7587\(2002\)157\[0032:EOXRIB\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1667/0033-7587(2002)157[0032:EOXRIB]2.0.CO;2).
 84. Lechtman E., Mashouf S., Chattopadhyay N., Keller B., Lai P., Cai Z., Reilly R., Pignol J. A Monte Carlo-based model of gold nanoparticle radiosensitization accounting for increased radiobiological effectiveness // *Phys. Med. Biol.* 2013; 58 (10): 3075–3087. doi: 10.1088/0031-9155/58/10/3075.
 85. Štefančíková L., Lacombe S., Salado D., Porcel E., Pagáčová E., Tillement O., Lux F., Дерель D., Kozubek S., Falk M. Effect of gadolinium-based nanoparticles on nuclear DNA damage and repair in glioblastoma tumor cells // *Journal of Nanobiotechnology.* 2016; 14: 63. doi: 10.1186/s12951-016-0215-8.
 86. Detappe A., Kunjachan S., Dranň P., Kotb S., Myronakis M., Biancur D.E., Ireland T., Wagar M., Lux F., Tillement O., Berbeco R. Key clinical beam parameters for nanoparticle-mediated radiation dose amplification // *Sci. Rep.* 2016; 6: 34040. doi: 10.1038/srep34040.
 87. Jacob Van Dyk. Advances in modern radiation therapy, Medical Physics Pub. Corp. 2005.
 88. Connell P.P., Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective // *Cancer Res.* 2009; 69: 383–392. 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871
 89. Bergs J.W., Wacker M.G., Hehlhans S., Piiper A., Multhoff G., Rëodel C., Rëodel F. The role of recent nanotechnology in enhancing the efficacy of radiation therapy // *BBA – Reviews on Cancer.* 2015. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.008.
 90. Espinoza-Castaneda M., de la Escosura-Muniz A., Gonzalez-Ortiz G., Martin-Orue S.M., Perez J.F., Merkoci A. Casein modified gold nanoparticles for future theranostic applications // *Biosens Bioelectron.* 2013; 40 (1): 271–276.
 91. Retif P., Pinel S., Toussaint M., Frochot C., Chouikrat R., Bastogne T., Barberi-Heyob M. Nanoparticles for radiation therapy Enhancement: the key parameters // *Theranostics.* 2015; 5 (9): 1030–1045.

Received March 22.2017

Accepted June 30.2017

Sheino Igor N., PhD, Head of Laboratory, A.I. Burnazian Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation.
Izhevskij Pavel V., PhD, Leading Researcher, A.I. Burnazian Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation.
Lipengolts Alexey A., PhD, Senior Researcher, A.I. Burnazian Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation.

Kulakov Victor N., DChSc, Leading Researcher, A.I. Burnazian Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation.

Wagner Alexander A., PhD, Head of Laboratory, National Research Tomsk Polytechnic University, Russian Federation.

Varlachev Valery A., DTSc, Professor, Head of Laboratory, National Research Tomsk Polytechnic University, Russian Federation.

Sukhikh Evgeniya S., PhD, Tomsk Regional Oncology Center, Medical Physicist; Senior Lecturer, National Research Tomsk Polytechnic University, Russian Federation.

(✉) Izhevskij Pavel V., e-mail: izhevsky09@gmail.com