

ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПА ФОТОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

И. Н. Шейно — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», заведующий лабораторией разработки новых методов лучевой терапии, кандидат физико-математических наук; **П. В. Ижевский** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», лаборатория разработки новых методов лучевой терапии, ведущий научный сотрудник, доцент, кандидат медицинских наук; **А. А. Липенгольц** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», лаборатория разработки новых методов лучевой терапии, старший научный сотрудник, кандидат физико-математических наук.

BACKGROUND OF PHOTON-CAPTURE THERAPY PRINCIPLE OF CANCER TREATMENT

I. N. Sheino — State Scientific Research Center n.a. A. I. Burnasyan — Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Laboratory of developing new methods of radiation therapy, Candidate of Physics and Mathematical Sciences; **P. W. Izhevskij** — State Scientific Research Center n.a. A. I. Burnasyan — Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Laboratory of developing new methods of radiation therapy, Leading Researcher, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; **A. A. Lipengolts** — State Scientific Research Center n.a. A. I. Burnasyan — Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Laboratory of developing new methods of radiation therapy, Senior Researcher, Candidate of Physics and Mathematical Sciences.

Дата поступления — 17.11.2013 г.

Дата принятия в печать — 16.12.2013 г.

Шейно И. Н., Ижевский П. В., Липенгольц А. А. Обоснование принципа фотон-захватной терапии злокачественных новообразований // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 878–881.

Цель: исследование физического эффекта локального возрастания дозы в биологической ткани при наличии в ней гадолиний-содержащего препарата под действием рентгеновского излучения. **Материал и методы.** Экспериментальными и тремя независимыми расчетными методами получены распределения поглощенной дозы в тканезквивалентном фантоме, содержащем модель опухоли с заданной концентрацией гадолиния. **Результаты.** Присутствие гадолиний-содержащего препарата в биологической ткани (1% Gd по массе) приводит к локальному возрастанию поглощенной дозы до двух раз под действием рентгеновского излучения. Различия в результатах, полученных расчетными и экспериментальными методами, не превышает 12%. **Заключение.** Результаты исследования подтвердили основные теоретические предпосылки фотон-захватной терапии, а также правомерность использования методов расчетного моделирования процесса формирования дозы в биологической ткани, необходимых для дозиметрического планирования фотон-захватной терапии.

Ключевые слова: фотон-захватная терапия, рентгеновское излучение, фантомные исследования.

Sheino I. N., Izhevskij P. W., Lipengolts A. A. Background of photon-capture therapy principle of malignant cancer treatment // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 4. P. 878–881.

Aim: the study of the physical effect of the local dose increasing in biological tissue at the gadolinium-containing drug under the influence of X-ray radiation. **Material and Methods.** Experimental and three independent numerical methods are obtained distribution of the absorbed dose in tissue-equivalent phantom containing a model of the tumor with a given concentration of gadolinium. **Results.** The presence of a gadolinium-containing drug in the biological tissue (1% Gd by weight) leads to a local increase of an absorbed dose up to 2 times under the influence of X-ray radiation. The difference in the results obtained calculated and experimental methods does not exceed 12%. **Conclusion.** The results of the study confirmed the basic theoretical background photon capture therapy, as well as the legal use of methods of mathematic modeling of the process of forming radiation in biological tissue, necessary for dosimetric photon capture therapy planning.

Key words: photon-capture therapy, high Z elements, X-rays, phantom study.

Введение. Термин «фотон-захватная терапия» (ФЗТ) предложен В. Ф. Хохловым [1] по аналогии с

процессами, протекающими при нейтрон-захватной терапии. Физический принцип ФЗТ основан на увеличении локального энерговыделения в биологической ткани, при наличии в ней специальных препаратов, содержащих «тяжелые» элементы (с большим атом-

Ответственный автор – Шейно Игорь Николаевич
Адрес: 123182, г. Москва, ул. Живописная, д. 46.
Тел.: 8-903-618-00-54
E-mail: igor.sheino@rambler.ru

ным номером Z), при облучении фотонами рентгеновского спектра [2].

Выделение энергии обусловлено электронами фотопоглощения и сопутствующего Оже-каскада на атомах элементов с большим Z , входящих в состав известных препаратов, содержащих: йод (^{53}I): *Йодопомидол, Йод-дезоксисуридин*; гадолиний (^{64}Gd): *Магневист, Приновист, Ультравист, Дипентаст и др.*; платину (^{78}Pt): *Цисплатин, Карбоплатини и др.*, а также перспективных препаратов, содержащих наночастицы золота (^{79}Au).

Как ожидается, при достижении оптимального соотношения концентраций препарата, содержащего указанные элементы, в опухоли и в нормальной ткани и при облучении фотонами оптимального спектра возможно создать в облучаемой мишени дозу, губительную для опухоли и в то же время толерантную для нормальных тканей.

К достоинствам фотон-захватной терапии, в сравнении с традиционными методами лучевой терапии, относится то, что подведение необходимой терапевтической дозы к биологической мишени (опухоль) осуществляется созданием определенной концентрации препарата, а не нацеливанием и фокусировкой пучка излучений.

Важным элементом лучевой терапии является дозиметрическое планирование. В случае ФЗТ расчетные методы оценки формирования дозового поля излучения в биологической ткани определяются количественным описанием двух процессов: динамикой распространения в биологической ткани введенного препарата и формированием поля излучений и последующего энерговыделения в ткани с учетом изменения концентрации препарата.

Цель работы: исследование физического эффекта локального возрастания дозы в биологической ткани при наличии в ней гадолиний-содержащего препарата под действием рентгеновского излучения. Расчетными и экспериментальными методами получены распределения поглощенной дозы в тканезквивалентном фантоме, содержащем модель опухоли с заданной концентрацией гадолиния, которые подтвердили основные теоретические принципы фотон-

захватной терапии. Результатами установлена правомерность использования современных методов расчетного моделирования процесса формирования дозы в биологической ткани, необходимых для дозиметрического планирования ФЗТ.

Материал и методы. Для сравнительной количественной оценки физического эффекта локального возрастания дозы в ткани при наличии в ней гадолиний-содержащего препарата под действием рентгеновского излучения произведены расчетные исследования дозовых распределений в фантоме из тканезквивалентного материала, содержащем модель опухоли (рис. 1). Для расчета распределения дозы по фантому использованы программы: 1) MCNP5 [3] (США) и EGSnrc [4] (Канада), реализующие метод Монте-Карло; 2) RADUGA [5] (ИПМ РАН, Россия), использующая метод дискретных ординат для решения переноса излучений.

Энергетическое распределение потока фотонов соответствовало модельному представлению спектра [6] острофокусной рентгеновской трубки протрельного типа при анодном напряжении 150 кВ и токе 120 мкА, использованной в установке РАП-150М

Для сравнения результатов расчета с экспериментальными данными проведены измерения поглощенной дозы в водном фантоме при облучении его на установке РАП-150М (анодное напряжение 150 кВ и токе 0,1 мА). Водный фантом представляет собой полиэтиленовый цилиндрический контейнер диаметром 13 см и высотой 6 см, наполненный водой на 4 см. В него была помещена конструкция из вставленных друг в друга поликарбонатных контейнеров диаметром 15 мм и высотой 5 мм, наполненных дистиллированной водой. Два контейнера в центре сборки были наполнены водным раствором препарата *Магневист*TM с содержанием гадолиния 13 мг/мл. Определение поглощенной дозы производилось с помощью дозиметрических пленок Gafchromic HD-810 производства ISP Corporation (США), помещенных на дно каждого поликарбонатного контейнера. Схема проведения эксперимента приведена на рис. 2.

Результаты. Для расчетных фантомов (рис. 1) с помощью программ EGSnrc, MCNP5 и RADUGA

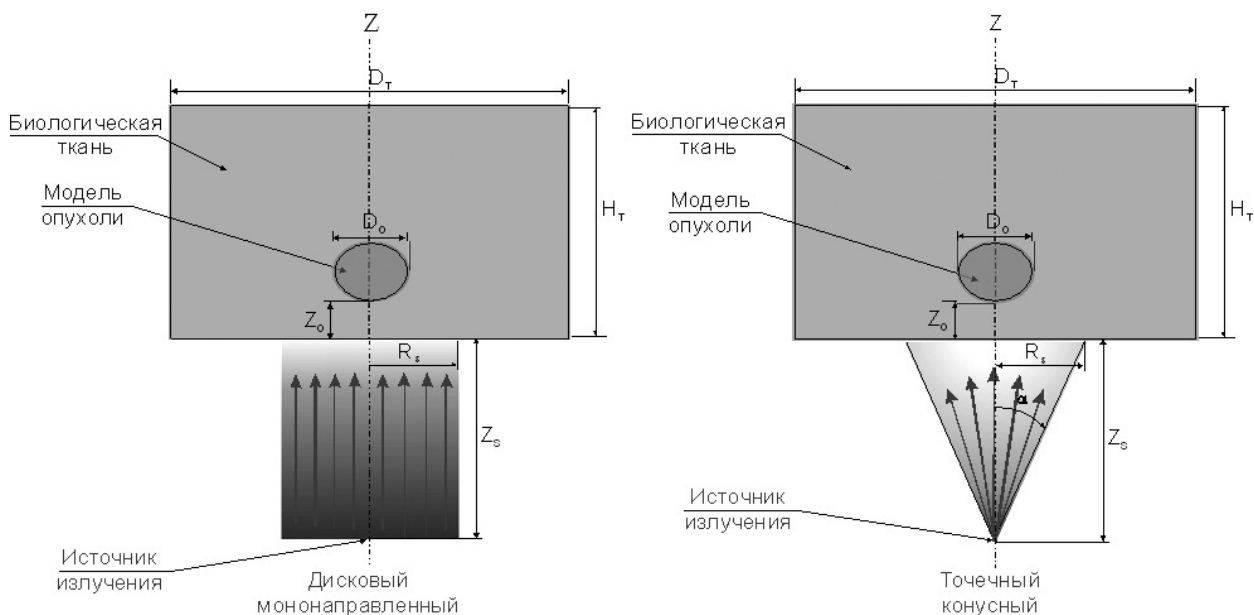


Рис. 1. Расчетные фантомы с моделью опухоли при облучении параллельным (а) и конусным (б) источниками фотонов: $DO=1$ см, $HT=6$ см, $DT=10$ см, $RS=1,73$ см, $Z_0=3$ см, $\alpha=30^\circ$

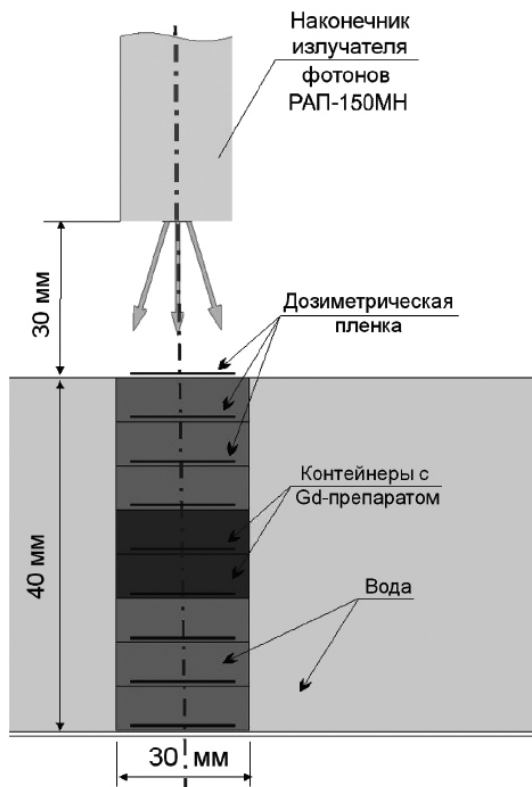
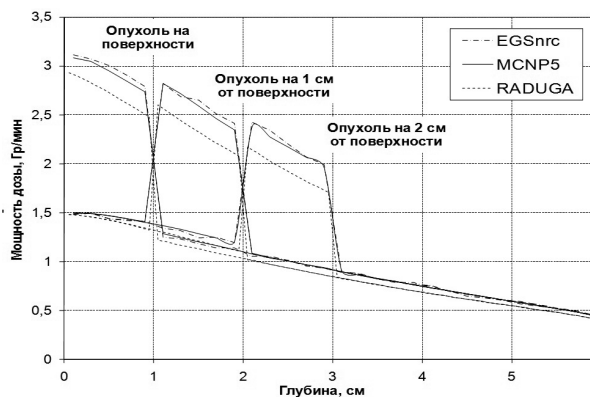
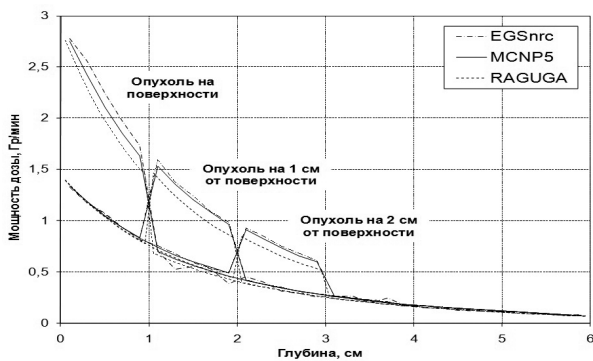


Рис. 2. Схема эксперимента



а)



б)

Рис. 3. Распределения мощностей поглощенных доз фотонов по оси фантома с моделью опухоли, содержащей 1% гадолиния, для различных вариантов ее расположения, полученные по программам EGSnrc, MCNP5, RADUGA: а) мононаправленный источник; б) конусный источник

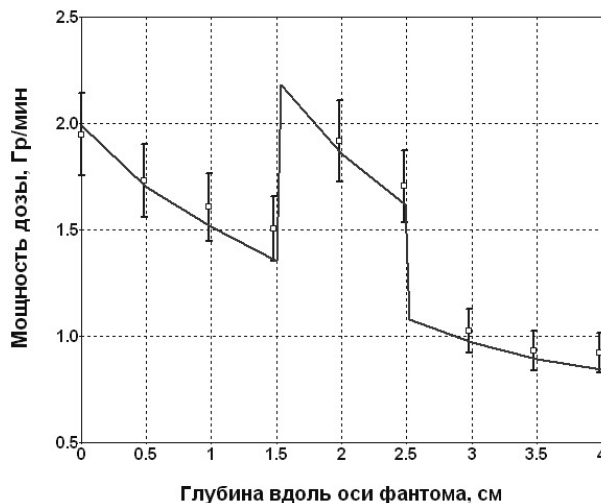


Рис. 4. Сравнение экспериментальных (точки) и расчетных (линии) распределений мощностей поглощенных доз фотонов по глубине фантома в условиях эксперимента (см. рис. 2).

были получены результаты расчетных распределений мощностей поглощенных доз фотонов по оси фантома при добавлении в модель опухоли гадолиний-содержащего препарата (содержание гадолиния в биологической ткани 10 мг/г) и без препарата. Статистическая погрешность результатов расчета методом Монте-Карло не превышала 1% [7]. Расчеты велись для случаев различного местоположения опухоли: с $Z_0=0$ см («поверхностная» опухоль) и на глубине $Z_0=1$ см и 2 см.

Результаты расчетов мощностей поглощенных доз вдоль оси фантома для двух видов источников фотонов приведены на рис. 3.

Результаты измерений мощности поглощенной дозы в водном фантоме, в отдельных секциях которого находился раствор Gd-содержащего препарата, приведены на рис. 4 в сравнении с расчетными данными, полученными по программе MCNP5 для геометрии эксперимента (см. рис. 2). Доверительный интервал экспериментальных оценок поглощенной дозы ($P=0,95$) оценен по методу [8] с учетом рекомендаций [9].

Максимальное расхождение между результатами расчетов и экспериментальными данными не превышает 12%.

Форма кривых распределений мощностей поглощенных доз фотонов по глубине фантома в значительной степени подобна тем, которые приведены на рис. 26 для конусного источника.

Обсуждение. Результат расчетов мощностей поглощенных доз вдоль тканезэквивалентного фантома без опухоли показал, что оценки программ MCNP5 и EGSnrc расходятся между собой в диапазоне до 2%. Оценки по программе RADUGA лежат стабильно ниже на 10% для плоского мононаправленного источника, а для конусного источника различаются не более чем на 4% с результатами программ MCNP5 и EGSnrc. По полученным результатам в случае присутствия модели опухоли с гадолиний-содержащим препаратом внутри фантома наблюдалось локальное возрастание дозы в 2 раза для параллельного пучка фотонов. Для расходящегося пучка локальное возрастание дозы до двух раз характерно только на поверхностных опухолях, в глубинных опухолях доза возрастает в меньшее число раз. Расхождение

между результатами программ MCNP5 и EGSnrc составило 2–3%.

Сравнение результатов расчетов по программам EGSnrc, MCNP5 и RADUGA показало, что программа RADUGA несколько занижает результаты (до 10%) в сравнении с программами, использующими прямой метод расчета поглощенной дозы методом Монте-Карло.

Результаты измерений мощности поглощенной дозы в водном фантоме, в отдельных секциях которого находился раствор Gd-содержащего препарата, согласуются с расчетными данными, полученными по программе MCNP5 (рис.4). Форма кривых распределений мощностей поглощенных доз фотонов по глубине фантома в значительной степени подобна тем, которые приведены на рис. 2б для конусного источника.

Максимальное расхождение между результатами расчетов и экспериментальными данными не превышает 12%, что позволяет сделать вывод о достоверности расчетных результатов.

Заключение. В результате проведенных расчетов (тремя независимыми методами) и экспериментальных исследований подтверждена и количественно оценена величина физического эффекта локального возрастания поглощенной дозы в биологической ткани при наличии в ней элементов с большим атомным номером Z — основного принципа фотон-захватной терапии. Тем самым получено физическое обоснование результатов радиобиологических экспериментальных исследований [8].

Работы по созданию технологии фотон-захватной терапии ведутся в последние годы. Интерес к этому виду лучевой терапии обусловлен необходимостью разработки новых и эффективных методов лучевой терапии со сравнительно низкой стоимостью облучательной аппаратуры, возможностью ее массового применения в медицинских учреждениях.

Для скорейшего внедрения данного метода в клиническую практику требуется осуществить комплекс исследований и разработок в соответствии с действующими правилами проведения доклинических исследований.

Конфликт интересов. Работа проводилась без финансовой поддержки и вне области иных интересов каких-либо фармацевтических или медицинских компаний. Результаты работы не охраноспособны.

Библиографический список

1. Способ фотон-захватной терапии опухолей: пат. 2270045 (РФ) / В.Ф. Хохлов, В.Н. Кулаков, И.Н. Шейно, Т.А. Насонова, В.Н. Митин, О.А. Добрынина. 20.02.2006.
2. Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors // Proceedings of ICNCT-12 / ed. by Y. Nakagawa, T. Kobayashi and H. Fukuda. [12th International Congress on Neutron Capture Therapy. October 9–13, 2006, Kagawa Japan]. P. 531–534.
3. X-5 Monte Carlo Team // MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. Vol. I: Overview and Theory. LA-UR-03–1987, Los Alamos National Lab. (April 2003).

4. Kawrakow I., Rogers D.W. O. The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport. National Research Council of Canada, PIRS-701, 2003.

5. Nikolaeva O.V., Germogenova T.A., Bass L.P., Kuznetsov V.S. The Discrete Ordinate Methods development to the Transport Equation solving // The 3D code Raduga-5.1 and multiprocessors computers: Proc. of the 19-th International Conference on Transport Theory. (19th ICTT). Budapest, 2005. P. 115.

6. Shchegolkov I.V., Sheino I.N., Molin A.A. Semiempirical Model of X-ray Tube Facility // Nuclear Physics Methods and Accelerators in Biology and Medicine: AIP Conference Proceedings 1204. N. Y., 2009. P. 188–191.

7. Щегольков И.В., Шейно И.Н., Хохлов В.Ф., Липенгольц А.А. Моделирование распределений поглощенной дозы методом Монте-Карло в технологии фотон-захватной терапии // Медицинская физика. 2010. № 4. С. 12–16.

8. Calibration Method For GAFCHROMIC R XR-R / International Specialty Products. NJ, 2007. 25 p.

9. AAPM protocol for 40–300 kV X-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology / C.-M. Chair, C.W. Ma Coffey, L.A. DeWerd [et. al.] // Med. Phys. 2001. Vol. 28, № 6. P. 868–893.

10. Использование гадолиний-содержащего препарата для повышения эффективности рентгеновского облучения при лечении экспериментальных опухолей / Н.Г. Даренская, О.А. Добрынина, Т.А. Насонова [и др.] // Медицинская радиология. 2006. Т. 51, № 4. С. 5–11.

Translit

1. Sposob foton-zahvatnoj terapii opuholej; pat. 2270045 (RF) / V.F. Hohlov, V.N. Kulakov, I.N. Shejno, T.A. Nasonova, V.N. Mitin, O.A. Dobryrina. 20.02.2006.

2. Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors // Proceedings of ICNCT-12 / ed. by Y. Nakagawa, T. Kobayashi and H. Fukuda. [12th International Congress on Neutron Capture Therapy. October 9–13, 2006, Kagawa Japan]. P. 531–534.

3. X-5 Monte Carlo Team // MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. Vol. I: Overview and Theory. LA-UR-03–1987, Los Alamos National Lab. (April 2003).

4. Kawrakow I., Rogers D.W. O. The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport. National Research Council of Canada, PIRS-701, 2003.

5. Nikolaeva O.V., Germogenova T.A., Bass L.P., Kuznetsov V.S. The Discrete Ordinate Methods development to the Transport Equation solving // The 3D code Raduga-5.1 and multiprocessors computers: Proc. of the 19-th International Conference on Transport Theory. (19th ICTT). Budapest, 2005. P. 115.

6. Shchegolkov I.V., Sheino I.N., Molin A.A. Semiempirical Model of X-ray Tube Facility // Nuclear Physics Methods and Accelerators in Biology and Medicine: AIP Conference Proceedings 1204. N. Y., 2009. P. 188–191.

7. Shhego'kov I. V., Shejno I.N., Hohlov V.F., Lipengol'c A.A. Modelirovanie raspredelenij pogloshhennoj dozy metodom Monte-Karlo v tehnologii foton-zahvatnoj terapii // Medicinskaja fizika. 2010. № 4. S. 12–16.

8. Calibration Method For GAFCHROMIC R XR-R / International Specialty Products. NJ, 2007. 25 p.

9. AAPM protocol for 40–300 kV X-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology / C.-M. Chair, C.W. Ma Coffey, L.A. DeWerd [et. al.] // Med. Phys. 2001. Vol. 28, № 6. P. 868–893.

10. Ispol'zovanie gadolinij-soderzhashhego preparata dlja povyshenija jeffektivnosti rentgenovskogo obluchenija pri lechenii jeksperimental'nyh opuholej / N.G. Daren'skaja, O.A. Dobryrina, T.A. Nasonova [i dr.] // Medicinskaja radiologija. 2006. T. 51, № 4. S. 5–11.