

А.Ю. Бушманов¹, И.Н. Шейно¹, А.А. Липенгольц^{1,3}, А.Н. Соловьев², С.Н. Корякин²**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

E-mail: igor.sheino@rambler.ru;

2. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск;

3. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

А.Ю. Бушманов – первый зам. ген. директора, д.м.н., проф.; И.Н. Шейно – зав. лаб., к.ф.-м.н.;

А.А. Липенгольц – с.н.с., к.ф.-м.н.; А.Н. Соловьев – зав. лаб., к.ф.-м.н.; С.Н. Корякин – зав. лаб., к.б.н.

Реферат

Цель: Исследование возможностей увеличения эффективности протонной терапии за счет использования комбинированных (бинарных) технологий на снове совместного действия протонного излучения и специальных препаратов.

Материал и методы: Аналитический обзор публикаций по исследованиям совместного действия протонного излучения и химических соединений, повышающих чувствительность опухолевой ткани к облучению.

Результаты: За последние годы исследования повышения эффективности протонной терапии за счет использования препаратов, содержащих элементы с аномально высокими по отношению к биоткани сечениями взаимодействия протонов, проводились в двух направлениях: 1) использование ядерных реакций с образованием частиц с высокой ЛПЭ на протонах низких энергий для локализации дополнительной дозы в пике Брэгга; 2) использование процессов взаимодействия протонов и вторичных электронов его трека с наночастицами металлов с $Z > 52$, что обеспечивает перераспределение выделенной в тканях энергии и ее локализации в опухоли.

Однако небольшое количество проведенных исследований ядерной реакции $^{11}\text{B}(p, \alpha)$ в протонной терапии и противоречивость их результатов пока не позволяют сделать окончательный вывод о перспективности использования препаратов на основе бора-11 для повышения терапевтической эффективности протонной терапии. Однако привлекательность такого подхода определяется наличием клинически испытанных бор-содержащих препаратов и их успешным применением в бор-нейтронозахватной терапии. Проведенный анализ применения наночастиц металлов в исследованиях возможностей их использования в радиационной терапии показал, что, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, представленные в многочисленных публикациях, до этапа клинических испытаний фазы I/II дошли только три препарата на основе наночастиц металлов. Причиной этого является факт, что механизм радиосенсибилизации, лежащий в основе предлагаемой технологии, еще до конца не изучен и не формализован. Не определены количественные соотношения между свойствами наночастиц (материал, форма, покрытие и др.), способами облучения и биологическим эффектом, в том числе и в плане терапевтической эффективности.

Заключение: Необходимо проведение как фундаментальных, так и прикладных исследований для описания процессов, лежащих в основе комбинированных технологий радиационной терапии. Это позволит решить как проблему планирования лучевой терапии, принятой в существующей практике, так и проблему прогнозирования результатов применения комбинированной протонной терапии в лечении злокачественных опухолей.

Ключевые слова: протонная терапия, радиосенсибилизация, бор-11, наночастицы

Поступила: 23.01.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Совершенствование технического оснащения лучевой терапии с переходом от источников рентгеновского излучения к современным терапевтическим ускорителям привело к повышению стоимости аппаратуры в 40–150 раз [1], однако эффективность лечения увеличилась не более чем на 30 % [2]. В последние десятилетия роста эффективности лучевой терапии пропорционально совершенствованию ее технической базы не наблюдается, а разрыв между эффективностью и его стоимостью все больше увеличивается [3, 4].

Широко используемые современные методы лучевой терапии основаны на «физико-геометрическом» нацеливании пучка излучения на опухоль с использованием физических свойств излучений – фотонов, нейтронов, ускоренных ионов (в т.ч. протонов), – коллимации и фокусировки внешнего пучка излучений на область расположения патологического очага с целью создания объемного распределения дозы, максимально соответствующего объему опухоли (технологии модуляции интенсивности излучений IMRT/IGRT/VMAT).

Протонная терапия обладает принципиальным клиническим преимуществом перед обычной фотонной терапией. Это связано с уникальными характеристиками

глубинного распределения поглощенной дозы протонов, которые можно использовать как для достижения тумороцидных значений дозы, так и для значительного снижения доз в нормальных тканях, проксимальных и дистальных по отношению к мишенному объему [5]. Протоны быстро теряют энергию в течение последних нескольких миллиметров проникновения в ткани, что дает резко локализованный пик дозы, известный как пик Брэгга. Пик Брэгга может быть точно размещен в любом месте тела пациента путем модуляции энергии протонов, а несколько пиков Брэгга могут быть смещены по глубине для создания распределенного пика Брэгга (SOBP), который и используется для облучения опухоли.

Повышение точности нацеливания протонов позволяет реализовывать технологии повышения дозы излучения, получаемой опухолью, увеличивать биологически эффективную дозу, снижая физическую дозу облучения на близко расположенные критические органы риска. Главной сложностью геометрического нацеливания является точное определение границ опухоли и критических органов, что требует тщательной предварительной топометрической подготовки. Другим ограничением является то, что технология геометрического нацеливания (высокая точность определения изо-

центра терапевтической установки, укладка и фиксация пациента на лечебном столе, а также коллимация произвольной формы и фокусировка пучка ионизирующего излучения под визуальным контролем) развита только для фотонного излучения.

Особенности характеристик рассеяния протонов не позволяют достичь необходимой точности планирования дозового распределения. Изменения в анатомии пациента на пути протонов в течение одной фракции и в течение курса протонной терапии могут нарушать конформность распределения доз [6]. Это особенно важно для облучения частей организма, где встречаются сложные неоднородности, такие как легкое, голова, шея, и где трудно предотвратить доставку больших доз в значительные объемы нормальных тканей, дистальных к мишени. Поэтому точное нацеливание протонного пучка гораздо важнее для высококачественного облучения протонами, чем фотонами [5].

Упомянутые выше факторы при планировании протонной терапии могут привести к распределению дозы, используемому для принятия решений о лечении, которое может значительно отличаться от биологически эффективного распределения дозы, фактически доставляемого пациенту в течение курса лучевой терапии. Это может снизить достижение истинного потенциала протонной терапии и может привести к плохой корреляции результатов протонной терапии с запланированным распределением дозы. Поэтому на сегодняшний день роль протонной терапии в клинике все еще остается противоречивой, и существуют значительные проблемы для ее широкого применения [5].

Для радикального увеличения эффективности методов лучевой терапии (фотонной и протонной) во всем мире идет поиск путей увеличения эффективности этих технологий в направлении модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей. Считается, что значительный прогресс в эффективности лучевой терапии может быть достигнут в результате применения радиосенсибилизаторов [7, 8]. Радиосенсибилизаторы – это, как правило, химические или фармакологические агенты, которые увеличивают вероятность гибели клеток при облучении.

Одним из вариантов радиосенсибилизации является введение в биологическую среду элементов с существенно большим сечением поглощения излучения, чем у самой биоткани. Возникающее вторичное короткопробежное излучение локализует энергопоглощение вблизи этих элементов и поражает лишь близлежащие к ним биологические структуры. Это позволяет локально повысить поглощенную дозу в мишени, а ее распределение обусловлено распределением концентрации препарата. Такой подход определяет т.н. «биохимическое» нацеливание излучения, представляя собой бинарную технологию лучевой терапии. Таким образом, в бинарных технологиях наведение на цель в большей степени выполняется за счет повышенной концентрации препарата в опухоли, а не геометрическим нацеливанием пучка излучения [9, 10].

Бинарные технологии, определяемые совместным действием двух компонентов, т.е. излучения и препарата, уже используется в клинической практике. К ним

можно отнести химиолучевую терапию [11], фотодинамическую терапию и др. [12]. Бинарными технологиями являются также нейтронозахватная терапия (НЗТ) [13] и фотоннозахватная терапия (ФЗТ) [14, 15]. В технологии ФЗТ радиосенсибилизирующий эффект обусловлен дополнительным выделением энергии за счет образования электронов фотопоглощения и сопутствующего Оже-каскада на атомах «тяжелых» элементов (с большим Z : ^{53}I , ^{64}Gd , ^{78}Pt , ^{79}Au и др.). В НЗТ используются препараты с бором (^{10}B), или же препараты с гадолинием (^{157}Gd), и дополнительная поглощенная доза обуславливается продуктами ядерных реакций тепловых нейтронов с этими элементами.

Развитие бинарных методов радиационной терапии за счет использования взаимодействий излучений с элементами, входящими в состав препаратов виде туморотропных химических соединений или наночастиц, функционализированных для активного таргетинга и визуализации опухолей, теперь начинают считать эффективной стратегией лечения злокачественных опухолей [16].

Важным качеством радиосенсибилизаторов является их специфичность – дифференцированное отношение к нормальным и опухолевым тканям. Существующие химиотерапевтические препараты не обладают этим свойством, и поэтому основное внимание в исследованиях уделяется применению наночастиц, специфичных к опухолевым клеткам [17].

В последнее десятилетие проведено большое количество исследований радиосенсибилизации и синергетических эффектов, вызванных наночастицами металлов при радиотерапии. Для этих эффектов даже введен новый термин «наноусилитель» – NanoEnhancers [18].

Целью настоящей работы является анализ литературных данных по оценке возможностей и перспектив увеличения эффективности протонной терапии за счет применения бинарных технологий. Рассматриваются методы биохимического нацеливания на опухоль на основе комбинированных (бинарных) технологий, т.е. совместного действия излучения и специальных препаратов, содержащих элементы с аномально высокими по отношению к биоткани сечениями взаимодействия с протонами. В частности, обсуждаются результаты исследований ядерных взаимодействий протонов с нуклидом ^{11}B , входящего в состав известных бор-содержащих препаратов, уже используемых в НЗТ.

Проанализированы исследования, проведенные за последние 10 лет, в которых рассматриваются процессы радиосенсибилизации опухолей наночастицами тяжелых (с большим Z) металлов. Рассматриваются проблемы перевода этой технологии на этап клинических исследований.

Применение протонозахватных ядерных реакций для усиления протонной терапии

Повышение терапевтической эффективности протонной терапии на основе ядерных реакций, подобных тем, что используются в НЗТ и ФЗТ, является привлекательной задачей для исследователей. Так, в 2014 г. была опубликована расчетная работа Yoon D.K. et al [19], в

которой авторы предлагают для повышения поглощенной дозы в опухолевой мишени использовать уникальную экзотермическую ядерную реакцию протонов на изотопе бора-11 с образованием α -частиц: $^{11}\text{B} + p \rightarrow 3\alpha$. Эта реакция подобна той, которая используется в НЗТ на боре-10: $^{10}\text{B} + n \rightarrow \alpha + {}^7\text{Li}$. Содержание бора-11 в природной смеси составляет примерно 80 %, что позволяет использовать существующие бор-содержащие препараты.

Особенностью данной реакции протонного захвата является то, что величина ее сечения для протонов с энергией ~ 700 кэВ составляет сравнительно большую величину: порядка ~ 1 барн (данные библиотеки TENDL-2017 по взаимодействию протонов с различными нуклидами на сайте https://tendl.web.psi.ch/tendl_2017/tendl2017.html).

Эта величина, как считают авторы, ~ 10 раз больше, чем вероятность протекания других физических взаимодействий протонов в тканеэквивалентной среде. В более поздней расчетной работе было показано, что можно обеспечить почти двукратное увеличение поглощенной дозы в пике Брэгга при концентрации бора ~ 1 мг/г и начальной энергии протонов 80 МэВ [20].

Группа итальянских ученых Cirrone G. et al провели *in vitro* исследование влияния бор-содержащего препарата BSH на выживаемость клеток рака предстательной железы DU145, а также на частоту хромосомных aberrаций в культуре рака молочной железы MCF-10A [21]. Облучение культур опухолевых клеток протонами проводилось как в присутствии бор-содержащего препарата BSH, с природным изотопным составом по бору, так и без него. Были исследованы две концентрации ^{11}B в питательной среде – 80 и 40 мкг/мл. Энергия протонов при облучении составляла 62 МэВ. Был исследован диапазон поглощенных доз от 0,5 до 4 Гр. В результате проведенных исследований было получено, что присутствие препарата BSH во время облучения протонами позволяет достоверно снизить выживаемость опухолевых клеток и увеличить количество хромосомных aberrаций по сравнению с контрольными облучениями без добавления препарата BSH. При этом обращает на себя внимание тот факт, что добавление ^{11}B в концентрации 40 мкг/мл приводит к снижению выживаемости и увеличению частоты хромосомных aberrаций приблизительно в 2 раза по сравнению с облучением без BSH, однако при дальнейшем увеличении концентрации ^{11}B до 80 мкг/мл статистически достоверных изменений в выживаемости и количестве хромосомных aberrаций не наблюдается. Данный факт противоречит изначальной гипотезе об увеличении поглощенной дозы за счет повышения частоты реакции протонного захвата, указывая на некое пороговое влияние BSH на радиочувствительность исследованных опухолевых клеток. Если предположить, что добавление 40 мкг/мл ^{11}B приводит к увеличению поглощенной дозы, обеспечивающей снижение выживаемости в ~ 2 раза, то увеличение поглощенной дозы еще на такую же величину, за счет увеличения концентрации до 80 мкг/мл должно было бы привести если не к пропорциональному снижению выживаемости, то, во всяком случае, к статистически

значимой разнице. То же самое относится и к увеличению количества хромосомных aberrаций в присутствии препарата BSH.

Сравнение уровней выживаемости при облучении в различных пространственных участках распределенного пика Брэгга (SOBP) – на входе, в середине и в конце пика, проведенных в той же работе, показали различное снижение выживаемости опухолевых клеток. При облучении опухолевых клеток на входе SOBP статистически достоверного изменения выживаемости при добавлении BSH не наблюдалось, а при смещении к концу пика наблюдалось последовательное увеличение наблюдаемых различий в выживаемости клеток.

Данное различие трактовалось авторами как увеличение значения сечения реакции $^{11}\text{B} + p \rightarrow 3\alpha$ при замедлении протонов, обуславливая тем самым увеличение поглощенной дозы. Однако при этом авторы никак не комментируют тот факт, что с продвижением вдоль SOBP выживаемость клеток, только облученных протонами без добавления BSH, также последовательно снижается, что никак не может быть связано с изменением сечения реакции на ^{11}B , а, скорее всего, обусловлено изменением ОБЭ протонов с уменьшением их энергии в процессе торможения в биологических тканях [22]. В свете такой интерпретации полученных итальянскими исследователями экспериментальных данных, снижение выживаемости клеток за счет радиосенсибилизирующего действия BSH также вполне возможно. Известно, что BSH, в частности, оказывает воздействие на клеточный цикл деления опухолевых клеток, переводя значительную часть их в S и G2/M фазы клеточного цикла, являющиеся наиболее чувствительными к облучению [23]. Таким образом, снижение выживаемости опухолевых клеток в присутствии BSH, возможно, обусловлено фармакологическими свойствами самого BSH, а не наличием в нем атомов бора-11.

Помимо этого, существует ряд аргументов, подвергающих сомнению эффективность применения ^{11}B в протонной терапии. В частности, об этом свидетельствуют результаты расчетов другой группы итальянских ученых Mazzone A. et al, которые провели более реалистичный расчет возможного увеличения поглощенной дозы за счет реакции протонного захвата по программе Geant4 [24]. Рассчитанные профили поглощенной дозы вдоль трека протона, полученные с учетом как всех возможных физических взаимодействий протонов со средой, так и только от взаимодействия протонов с ^{11}B , показывают, что вклад в общую поглощенную дозу от реакции $^{11}\text{B} + p \rightarrow 3\alpha$ в случае концентрации ^{11}B 80 мкг/г составляет $\sim 10^{-7}$, что ставит под сомнение перспективность применения ^{11}B в протонной терапии.

Следует заметить, что собственные эксперименты, проведенные в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с борной кислотой и раствором ферросульфатного дозиметра FBX, также не показали сколь либо значимого увеличения поглощенной дозы.

По всей видимости, наблюдаемый в эксперименте эффект не может быть объяснен только с физической точки зрения и требует привлечения иных механизмов взаимодействия, как микроскопических (структура тре-

ка и возникновение радикалов), так и макроскопических (комплексный ответ клеток на действие ионизирующего излучения).

Таким образом, к настоящему времени получены противоречивые расчетные и экспериментальные данные о возможности осуществления протоно-захватной терапии (ПЗТ) на изотопе бора-11, которые пока не позволяют достоверно судить о перспективности данного направления комбинированной протонной терапии для лечения злокачественных опухолей.

Применение наночастиц для усиления протонной терапии

Как уже было отмечено выше, наночастицы металлов (главным образом золота и гадолиния) показали свою высокую терапевтическую эффективность как дозоповышающих агентов при ФЗТ. Расширение области применения наночастиц металлов неизбежно привело наночастицы и в протонную лучевую терапию. Первое упоминание о применении наночастиц с протонами относится к 2010 г., когда Kim J.-K. et al в опытах *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали увеличение противоопухолевой эффективности протонного облучения за счет введения наночастиц железа и золота [25]. Данное исследование, а также проведенное в 2012 г. той же группой его продолжение [26], показали высокий терапевтический потенциал наночастиц металлов в протонной терапии, при этом выявив многокомпонентный характер комбинированного воздействия наночастиц металлов и протонного излучения на опухоль. В этом исследовании было проведено изучение влияния наночастиц железа размером 14 нм, а также наночастиц золота размерами 1,9, 5 и 14 нм. В качестве опухолевой модели была использована карцинома толстой кишки СТ26, трансплантируемая подкожно в заднюю лапу мышей линии Balb/C. Протонное облучение проводилось в дозах от 10 до 100 Гр. Использовались протоны с энергией 45 МэВ. Наночастицы металлов (как золота, так и железа) вводились мышам внутривенно в хвостовую вену в концентрации 100 мг/кг и 300 мг/кг по металлу. Исследование было проведено для трех вариантов протонного облучения: с распределенным пиком Брэгга, геометрически покрывающим весь объем опухоли, с единичным не модифицированным пиком Брэгга, находящимся в объеме опухоли, и с пиком Брэгга, находящимся за пределами опухоли и тела мыши («прострельное» облучение). Для всех доз и типов облучения было получено, что введение наночастиц перед облучением протонами приводит к более существенному торможению роста опухолей по сравнению с контрольным облучением в той же дозе, и к увеличению количества полных регрессий опухоли. Так, протонное облучение приводило к полной регрессии опухоли у 10–25 % животных (в зависимости от дозы и типа облучения), тогда как введение наночастиц обеспечивало полную регрессию от 50 до 100 % в зависимости от размера наночастиц, их введенного количества и дозы облучения.

В то же время, предложенный авторами механизм объяснения действия не был столь очевидным: авторы

предположили, что за повышенную клеточную гибель отвечает протонно-индуцированная эмиссия характеристического и гамма-излучения (англ. proton induced X-ray emission (PIXE)), однако в работе следующего года Dollinger G. et al показали, что этот эффект весьма мал [27]. Обращает на себя внимание, что если зависимость противоопухолевого эффекта от дозы как излучения, так и вводимых наночастиц, наблюдалась достаточно достоверно, то зависимости от порядкового номера металла наночастицы (золота или железа) статистически достоверно не наблюдалось – наночастицы обоих металлов оказывали схожее воздействие на рост опухоли. Количественный анализ содержания золота и железа в опухолевых тканях через 6 ч после введения показал большее массовое содержание золота, чем железа (200 и 120 мкг/г соответственно), однако анализ количества образующихся химически активных радикалов при протонном облучении в присутствии наночастиц обоих металлов показал, что наночастицы обоих типов вызывают образование большего количества химически активных радикалов, чем само протонное облучение, при этом наночастицы железа вызывают образование химически активных радикалов в 2 раза большее, чем наночастицы золота. Также в данном исследовании было установлено, что в облучаемых опухолевых тканях с наночастицами металла в зоне до пика Брэгга происходит столь же эффективное торможение роста данной опухоли, как и при облучении в распределенном пике Брэгга. Таким образом, перспективным выглядит применение наночастиц металлов для подавления микрометастазов, находящихся за пределами области облучения и распределенного пика Брэгга.

Результаты, полученные в исследованиях *in vitro*, показывают лишь незначительное снижение выживаемости опухолевых клеток после их облучения в присутствии наночастиц золота разного размера. Так, Polf J.C. et al на линии опухолевых клеток рака предстательной железы DU145 показали снижение выживаемости клеток от 18 до 42 % при добавлении в питательную среду конструкции из белкового капсида бактериофага в качестве транспортной платформы и прикрепленных к нему наночастиц золота диаметром 44 нм и последующим облучением в области распределенного пика Брэгга протонами с энергией 160 МэВ [28]. По оценке авторов, такое снижение выживаемости эквивалентно увеличению поглощенной дозы на 15–19 %.

Похожие результаты были получены Li S. et al на линии опухолевых клеток эпидермоидной карциномы A431 при добавлении в питательную среду за 24 ч до облучения наночастиц золота диаметром 5 и 10 нм, функционализированных полиэтиленгликолем [29]. Облучение клеток проводилось протонами с энергией 2 МэВ. Авторы исследовали влияние величины ЛПЭ протонов на выживаемость опухолевых клеток, содержащих в цитоплазме наночастицы золота. Для изменения величины ЛПЭ облучение клеток проводилось как в области пика Брэгга с ЛПЭ 25 кэВ/мкм, так и в области плато с ЛПЭ 10 кэВ/мкм. Было установлено, что облучение клеток, содержащих золотые наночастицы, в области пика Брэгга приводит к снижению выживаемости

клеток на 21–40 % в зависимости от дозы облучения. Сравнение факторов усиления с данными работы [28] показало хорошее соответствие полученных результатов. Однако же в работе Jeunes J.C.G. et al достоверного снижения выживаемости опухолевых клеток рака мочевого пузыря RT112 за счет присутствия золотых наночастиц диаметром 50 нм при облучении протонами с энергией 3 МэВ получено не было [30].

Описанные выше результаты экспериментальных исследований носят несколько противоречивый характер, указывая на многокомпонентный характер обеспечения дополнительного противоопухолевого эффекта наночастиц металлов в протонной терапии, в котором участвуют как физические процессы дополнительного увеличения поглощенной дозы за счет вторичного излучения, так и химико-биологические процессы, приводящие к повышению радиочувствительности опухоли.

Для объяснения механизмов увеличения противоопухолевого действия протонного излучения при использовании совместно с наночастицами металлов были проведены многочисленные расчетные исследования различными научными группами. Первая работа с попыткой объяснить методами моделирования наблюдаемые и предполагаемые эффекты комбинированного применения протонной терапии и наночастиц металлов была сделана Walzlein C. et al с использованием Монте-Карло кода TRAX [31]. В данной работе проводился анализ возможного эффекта увеличения дозы от наночастиц с большим порядковым номером Z (Au, Pt, Ag, Fe и Gd) при прохождении протонного трека. Было показано, что некоторое увеличение дозы действительно присутствует, однако его величина существенно меньше, чем при взаимодействии с фотонным излучением. При этом предполагалось, что протоны направленно пролетают через наночастицы, что при типичных для протонной терапии плотностях потока (10^6 – 10^9 см $^{-2}$) случается достаточно редко [32]. Таким образом, полученный в данной работе результат должен быть перенормирован на достаточно низкую вероятность (10^{-3} – 10^{-4}) смоделированных в ней процессов. Также было показано, что для протонной терапии существенное повышение дозы может быть достигнуто за счет испускания Ожэ-электронов и сопутствующих каскадов, однако эти процессы не в состоянии объяснить все макроскопические эффекты, наблюдаемые в экспериментальных исследованиях.

По всей видимости, эффект усиления действия протонного облучения с наночастицами с высоким Z должен объясняться другими механизмами, такими как изменение характера радиохимических процессов. В большинстве расчетных исследований проводится сравнение противоопухолевого действия фотонного и протонного излучений при взаимодействии с наночастицами металлов. Полученные результаты указывают, что концентрация наночастиц в случае протонного облучения должна быть выше по сравнению с фотонным для достижения такого же биологического эффекта, причем с уменьшением энергии протонов концентрация должна вырастать еще больше, чтобы электроны из ядерных каскадов могли достичь чувствительных орга-

нелл клетки [32]. В целом, Монте-Карло-моделирование макроскопического эффекта только увеличенной поглощенной дозы для реалистичных концентраций наночастиц показывает, что эффект весьма мал, и только физический буст и возникновение электронных каскадов не могут объяснить наблюдаемые эффекты [33, 34].

В качестве альтернативы непосредственному увеличению дозы при взаимодействии протонного излучения с наночастицами металлов Verkhovtsev A.V. et al предложили возникновение дополнительного механизма испускания вторичных электронов за счет поверхностного плазмонного возбуждения наночастиц [35]. Ими было показано, что при взаимодействии протонов с энергией 1 МэВ с наночастицей металла происходит на порядок большее испускание вторичных электронов, чем в результате непосредственной ионизации наночастицы. Tran H.N. et al в 2016 г. использовали программу Geant4 с дополнением Geant4-DNA для моделирования радиационно-индуцированных радиохимических процессов [36]. Несмотря на некоторую недооценку количества испускаемых вторичных электронов, присущих данной модели, в данной работе был установлен факт усиления радиолиза воды и формирования химически активных радикалов за счет присутствия наночастиц золота, при этом данное явление усиливалось с увеличением энергии падающих протонов. Несмотря на то, что некоторые ответы были получены в результате лишь математического моделирования, из-за чего исследования взаимодействия протонов с наночастицами металлов пока находятся еще на начальной стадии. Требуются дополнительные исследования, особенно для определения истинных значений сечений физических процессов, протекающих при взаимодействии протонов с веществами, имеющих большой порядковый номер Z . Так, например, значения сечений упругого и неупругого взаимодействия протонов с такими веществами все еще не определены с достаточной точностью и наблюдаются значительные расхождения согласно библиотеке ядерных данных ENDL [31].

Обсуждение

Исследования, проведенные в мире за последние 10 лет, показали, что повышение эффективности протонной терапии может быть получено применением комбинированных (бинарных) методов, основанных на синергизме действия протонного излучения и специальных препаратов – радиосенсибилизаторов. На сегодняшний день до 50 % онкологических пациентов получают радиотерапию, и повышение ее эффективности путем усиления поражающего эффекта ионизирующих излучений за счет бинарных технологий может быть эффективной стратегией лечения больных с солидными опухолями.

В последние годы исследования в направлении увеличения эффективности протонной терапии за счет использования препаратов, содержащих элементы с аномально высокими по отношению к биоткани сечениями взаимодействия протонов, проводились в двух направлениях:

1) использование ядерных реакций с образованием частиц с высокой ЛПЭ на протонах низких энергий для локализации дополнительной дозы в пике Брэгга;

2) использование процессов взаимодействия протонов и вторичных электронов трека с наночастицами тяжелых (с большим Z) металлов.

Незначительное количество исследований ядерной реакции $^{11}\text{B}(\text{p}, 3\alpha)$ в протонной терапии и противоречивость результатов по использованию бор-содержащих препаратов пока не позволяет сделать окончательный вывод о перспективности этого направления. Однако привлекательность такого подхода определяется наличием клинически испытанных бор-содержащих препаратов и их успешным применением в борной нейтронозахватной терапии.

За последнее десятилетие проведено большое количество исследований радиосенсибилизации и синергетических эффектов, вызванных наночастицами металлов при радиотерапии. Наночастицы на основе металлов продемонстрировали большую перспективу для применения в протонной терапии в качестве ее усилителя [37–44].

Исследования *in vitro* показали заметное увеличение биологических повреждений в опухолевых клетках в присутствии наночастиц металлов при облучении протонами. Вначале это объяснялось увеличением ионизации и эмиссии электронов, индуцированных протонами или вторичными электронами на атомах с высоким Z , что приводит к физическому эффекту локального увеличения поглощенной энергии. Дальнейшие исследования показали, что физические эффекты играют незначительную роль в усилении биологического повреждения, т.к. наблюдалось очень небольшое увеличение поглощенной дозы. Предполагается, что другие эффекты, такие как биологические или химические процессы, могут быть главным образом ответственны за усиленную радиосенсибилизацию, наблюдаемую в радиобиологических исследованиях.

В настоящее время исследователи пришли к консенсусу, что гибель клеток при радиосенсибилизации наночастицами является результатом сложных физических, химических и биологических эффектов, вызванных комплексным воздействием наночастиц и ионизирующего излучения. Радиосенсибилизирующий и синергетический эффект таких наноусилителей обусловлен множеством физических, химических и биологических факторов, таких как атомный номер (Z) элементов, спектр и доза ионизирующего излучения, а также размеры наночастиц, их форма, структура, покрытие, функционализация, клеточная локализация и концентрация [43].

Радиосенсибилизация, вероятнее всего, определяется образованием и пространственно-временным распределением активных радикалов, которые возникают на ранних стадиях биохимических процессов. В то же время, комплексные биологические процессы, лежащие в основе сенсибилизирующего и синергетического взаимодействия наночастиц и облучения, включающие окислительный стресс, остановку клеточного цикла, ингибирование репарации ДНК, аутофагию и стресс

ER, остаются мало изученными [45]. Наночастицы металлов, интернализированные опухолевыми клетками, могут вызывать значительные клеточные биохимические изменения до, во время и после облучения [43]. В будущем, для лучшего понимания действия наночастиц, необходимо выяснение роли биологических эффектов, включая модификацию микроокружения опухоли, иммунную модуляцию, а также клеточные биохимические реакции на их присутствие [46].

Проведенный нами анализ применения в мировой практике наночастиц металлов в исследованиях возможностей их применения в радиационной терапии показал, что, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, представленные в многочисленных публикациях, перевод этих технологий на этап клинических испытаний оказался весьма незначительным [47].

В настоящее время клинические испытания проводятся с наночастицами на основе металлов трех типов: СУТ-6091 – ПЭГ-наночастицы золота [48], AGuIX – гадолиниевые полисилоксановые наночастицы фирмы NH TherAguix SAS [49], NBTXR3 – наночастицы на основе оксида гафния фирмы Nanobiotix SA [50]. Эти исследования пока не преодолели фазы I/II, и поэтому широкого применения этой технологии в клиническую практику в ближайшее время ожидать не следует.

Причиной этого является тот факт, что механизм радиосенсибилизации, лежащий в основе предлагаемой технологии, до конца не изучен и практически не формализован. Не определены количественные соотношения между свойствами наночастиц (материал, форма, покрытие), способами облучения и биологическим эффектом, обуславливающим терапевтическую эффективность. Требуются еще значительные усилия фундаментальной и практической науки для количественного описания процессов, лежащих в основе предлагаемой технологии. Это позволит решить проблему с точки зрения как точного планирования лучевой терапии, принятой в существующей практике, так и оценки долгосрочных рисков использования наночастиц в медицине.

Другой причиной является недостаточное количество *in vivo* исследований применения наночастиц в радиационной терапии. Несмотря на то, что разработка наночастиц для улучшения специфичности противоопухолевых агентов является актуальной стратегией в онкологии, некоторые многообещающие наноструктуры, продемонстрировавших превосходное поведение и эффективность в доклинических исследованиях, оказались не эффективными в последующих клинических исследованиях (в фазе II). Причиной оказалась нерешенная проблема фармакокинетического метаболизма, которая может оказаться основной, но в значительной степени недооцененной проблемой использования наночастиц [51].

В 2018 г. было создано мультидисциплинарное научное сообщество NERT (Nanoparticle-Enhanced RadioTherapy – усиление радиационной терапии за счет применения наночастиц). Целью его создания является анализ текущего состояния и определение ключе-

вых этапов перевода этой технологии в клиническую практику. Сообщество включает ученых-специалистов по физике, химии, радиобиологии, онкологии, нанотехнологиям и клиническим испытаниям, клиницистов, а также производителей препаратов с наночастицами, исследовательских лабораторий, политических деятелей и пациентов [47].

Сообщество ставит своей целью использование совместных знаний для разработки дорожной карты по переводу в клинику и коммерциализации техноло-

гий NERT, сосредоточение исследований в направлении клинической реализации, что позволит упорядочить критический путь от фундаментальной науки до клиники.

Для цитирования: Бушманов А.Ю., Шейно И.Н., Липенгольц А.А., Соловьев А.Н., Корякин С.Н. Перспективы применения комбинированных технологий в протонной терапии злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 11–18.

DOI: 10.12737/article_5cf237bf846b67.57514871

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 3. P. 11–18

Proton Therapy

DOI: 10.12737/article_5cf237bf846b67.57514871

Prospects of Proton Therapy Combined Technologies in the Treatment of Cancer

A.Yu. Bushmanov¹, I.N. Sheino¹, A.A. Lipengolts^{1,3}, A.N. Solov'ev², S.N. Koryakin²

1. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: igor.sheino@rambler.ru;

2. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia;

3. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

A.Yu. Bushmanov – Deputy Director, Dr. Sci. Med., Prof.; I.N. Sheino – Head of the Lab., PhD Phys-Math.;

A.A. Lipengolts – Senior Researcher, PhD Phys-Math.; A.N. Solov'ev – Head of the Lab., PhD Phys-Math.;

S.N. Koryakin – Head of the Lab., PhD Biol.

Abstract

Purpose: Evaluating the possibilities to increase proton radiotherapy therapeutic efficacy by means of combined (binary) technologies: simultaneous application of proton radiation and special drugs.

Material and methods: Published studies assessing antitumor efficacy of proton radiation together with simultaneous tumor radiosensitizing chemical compounds administration in treating cancer are being reviewed and analyzed.

Results: Two approaches to increase therapeutic efficacy of proton radiotherapy using drugs, which have abnormally large value of proton interaction cross section comparing to soft tissues, can be outlined recently. They are: 1) utilization of proton induced nuclear reactions producing high LET secondary radiation to increase absorbed dose in tumor; 2) utilization of protons and proton track's secondary electrons interaction with high-Z nanoparticles ($Z > 52$), that leads to redistribution of released proton energy in soft tissues and its localization in tumor volume.

Limited number of the studies devoted to application of $^{11}\text{B}(p, \alpha)$ nuclear reaction in proton therapy and contradictoriness of the obtained result do not allow to judge so far about the future prospects of the boron containing drugs utilization in proton therapy to increase its antitumor efficacy. However, this approach looks very attractive because of the already existing boron drugs successfully being applied in boron neutron capture therapy. Analysis of the metal nanoparticle application in radiotherapy showed that despite of the promising results showing impressive tumor suppression increase represented in many scientific papers only three pharmaceuticals based on nanoparticles reached Phase I/II Clinical Trials. Radiosensitizing mechanism of metal nanoparticles in radiotherapy is still unrevealed, unstudied and not formalized thus interfering nanoparticle based pharmaceuticals to be approved for Clinical Trials. Quantitative relationship between nanoparticles' properties (i.e. chemical composition, shape, surface coating etc.), irradiation parameters and final biological effect (therapeutic efficacy) is still undetermined.

Conclusion: Fundamental and applied studies should be carried out to determine and describe the processes underlying in the basis of combined methods of proton radiotherapy. That would allow to perform both proper treatment planning, similar to conventional radiotherapy, as well as the prognosis of the therapy final outcomes in curing malignant tumors.

Key words: *proton therapy, radiosensitization, radioenhancement, boron-11, nanomedicine, nanoparticles*

Article received: 23.01.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. Brahme A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncologica*. 2000;39:479–595.
2. Van Dyk J. Advances in Modern Radiation Therapy. In: *The Modern Technology of Radiation Oncology Vol.2*. Madison: Medical Physics Pub Corp. 2005. 514 p.
3. Fryback DG, Craig BM. Measuring economic outcomes of cancer. *J Nat Cancer Inst Monog*. 2004;33:134–41.
4. Lipscomb J, Donaldson MS, Arora NK, Brown ML, Clauser SB, Potosky AL, et al. Cancer outcomes research. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2004;(33):178–97.
5. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy – present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:26–44. DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
6. Hu M, Jiang L, Cui X, Zhang J, Yu J. Proton beam therapy for cancer in the era of precision medicine. *J Hematol Oncol*. 2008;11(1):136. DOI: 10.1186/s13045-018-0683-4.
7. Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res*. 2009 Jan 15;69(2):383–92. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871.
8. Lehnert S. Radiosensitizers and radiochemotherapy in the treatment of cancer. Boca Raton: CRC Press, Taylor&Francis Gr., 2015, 548 p.
9. Sheino IN, Izhevskij PV, Lipengolts AA, Kulakov VN, Wagner AA, Sukhikh ES, et al. Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):192–209. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-192-209. (Russian).
10. Kulakov VN, Lipengol'ts AA, Grigor'eva EYu, Shimanovskii NL. Pharmaceuticals for binary radiotherapy and their use for treatment of malignancies (a review). *Pharm Chem J Sep*. 2016;50(6):388–93. DOI: 10.1007/s11094-016-1457-3. (Russian).
11. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm—general principles. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4:86–100.
12. Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res*. 2009;69:383–92.
13. Sauerwein W, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y (eds). *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*. Berlin: Springer; 2012. 553 p. DOI: 10.1007/978-3-642-31334-9.
14. Sheino IN. Dose-supplementary therapy of malignant tumors. In: *Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. 12th Intern. 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, 2006:531-4.
15. Lipengolts AA, Cherepanov AA, Kulakov VN, Grigor'eva EYu, Merkulova IB, Sheino IN. Comparison of the antitumor efficacy of bismuth and gadolinium as dose-enhancing agents in formulations for photon capture therapy. *Pharm Chem J*. Sep 2017;51(9):783-6. DOI: 10.1007/s11094-017-1693-1. (Russian).
 16. Bergs JW, Wacker MG, Hehlhans S, Piiper A, Multhoff G, Rödel C, et al. The role of recent nanotechnology in enhancing the efficacy of radiation therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Aug;1856(1):130-43. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.06.008.
 17. King R, McMahon S, Hyland W, Jain S, Butterworth K, Prise K, et al. An overview of current practice in external beam radiation oncology with consideration to potential benefits and challenges for nanotechnology. *Cancer Nanotechnology*. 2017;8:3. DOI: 10.1186/s12645-017-0027-z.
 18. Brun E, Sicard-Roselli C. Actual questions raised by nanoparticle radiosensitization. *Radiat Phys Chem*. 2016;128:134-42.
 19. Yoon D, Jung J, Suh T. Application of proton boron fusion reaction to radiation therapy: A Monte Carlo simulation study. *Appl Phys Lett*. 2014;105:223507.
 20. Jung JY, Yoon DK, Barraclough B, Lee HC, Suh TS, Lu B. Comparison between proton boron fusion therapy (PBFT) and boron neutron capture therapy (BNCT): a Monte Carlo study. *Oncotarget*. 2017 Jun 13;8(24):39774-39781. DOI: 10.18632/oncotarget.15700.
 21. Cirrone GAP, Manti L, Margarone D, Petringa G, Giuffrida L, Minopoli A, et al. First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1141. DOI: 10.1038/s41598-018-19258-5.
 22. Willers H, Allen A, Grosshans D, McMahon SJ, Neubeck C, Wiese C, et al. Toward a variable RBE for proton beam therapy. *Radiother Oncol*. 2018 Jul;128(1):68-75. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.05.019.
 23. Koldaeva EYu, Grigor'eva EYu, Kulakov VN, Sauerwein W. BSH for BNCT of B-16 Melanoma in a Murine Model. In: “New Challenges in neutron capture therapy 2010” *Proc. 14th Intern. Congress on Neutron Capture Therapy*. October 25–29, 2010, Buenos Aires: CNEA:144-6.
 24. Mazzone A, Finocchiaro P, Lo Meo S, Colonna N. On the (un) effectiveness of Proton Boron Capture in Proton Therapy. *arXiv:1802.09482v2 [physics.med-ph]*.
 25. Kim JK, Seo SJ, Kim KH, Kim TJ, Chung MH, Kim KR, et al. Therapeutic application of metallic nanoparticles combined with particle-induced X-ray emission effect. *Nanotechnology*. 2010 Oct 22;21(42):425102. DOI: 10.1088/0957-4484/21/42/425102.
 26. Kim JK, Seo SJ, Kim HT, Kim KH, Chung MH, Kim KR, et al. Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton irradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticles. *Phys Med Biol*. 2012;57(24):8309-23. DOI: 10.1088/0031-9155/57/24/8309.
 27. Dollinger G. Comment on “Therapeutic application of metallic nanoparticles combined with particle-induced x-ray emission effect”. *Nanotechnology*. 2011 Jun 17;22(24):248001; discussion 248002. DOI: 10.1088/0957-4484/22/24/248001.
 28. Polf JC, Bronk LF, Driessen WHP, 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. DOI: 10.1063/1.3589914.
 29. Li S, Penninckx S, Karmani L, Heuskin AC, Watillon K, Marega R, et al. LET-dependent radiosensitization effects of gold nanoparticles for proton irradiation. *Nanotechnology*. 2016 Nov 11;27(45):455101.
 30. Jaynes JCG, Merchant MJ, Spindler A, Wera A-C, et al. Investigation of gold nanoparticle radiosensitization mechanisms using a free radical scavenger and protons of different energies. *Phys Med Biol*. 2014;59:6431-43.
 31. Wälzlein C, Scifoni E, Krämer M, Durante M. Simulations of dose enhancement for heavy atom nanoparticles irradiated by protons. *Phys Med Biol*. 2014;59:1441-58. DOI: 10.1088/0031-9155/59/6/1441.
 32. Lacombe S, Porcel E, Scifoni E. Particle therapy and nanomedicine: state of art and research perspectives. *Cancer Nano*. 2017;8:9. DOI: 10.1186/s12645-017-0029-x.
 33. Ahmad R, Royle G, Lourenço A, Schwarz M, Fracchiolla F, Ricketts K. Investigation into the effects of high-Z nano materials in proton therapy. *Phys Med Biol*. 2016 Jun 21;61(12):4537-50. DOI: 10.1088/0031-9155/61/12/4537.
 34. Cho J, Gonzalez-Lepera C, Manohar N, Kerr M, Krishnan S, Cho SH. Quantitative investigation of physical factors contributing to gold nanoparticle-mediated proton dose enhancement. *Phys Med Biol*. 2016 Mar 21;61(6):2562-81. DOI: 10.1088/0031-9155/61/6/2562.
 35. Verkhovtsev AV, Korol AV, Solov'yov AV. Electron production by sensitizing gold nanoparticles irradiated by fast ions. *J Phys Chem C*. 2015;119:11000-13. DOI: 10.1021/jp511419n.
 36. Tran HN, Karamitros M, Ivanchenko VN, Guatelli S, McKinnon S, Murakami K, et al. Geant4 Monte Carlo simulation of absorbed dose and radiolysis yields enhancement from a gold nanoparticle under MeV proton irradiation. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B Beam Interact with Mater Atoms*. 2016;373:126-39. DOI: 10.1016/j.nimb.2016.01.017.
 37. Martínez-Rovira I, Prezado Y. Evaluation of the local dose enhancement in the combination of proton therapy and nanoparticles. *Med Phys*. 2015;42(11):6703-10. DOI: 10.1118/1.4934370.
 38. Lin Y, McMahon SJ, Paganetti H, Schuemann J. Biological modeling of gold nanoparticle enhanced radiotherapy for proton therapy. *Phys Med Biol*. 2015;60(10):4149-68. DOI: 10.1088/0031-9155/60/10/4149.
 39. Haume K, Rosa S, Grellet S, Śmialek MA, Butterworth KT, Solov'yov AV, et al. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review. *Cancer Nanotechnol*. 2016;7:8. DOI: 10.1186/s12645-016-0021-x.
 40. Schlathöller T, Eustache P, Porcel E, Salado D, Stefancikova L, Tillement O, et al. Improving proton therapy by metal-containing nanoparticles: nanoscale insights. *Int J Nanomed*. 2016;11:1549-56.
 41. Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Adv Drug Deliver Rev*. 2017;109:84-101.
 42. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Aug;14(8):483-95. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.30.
 43. Liu Y, Zhang P, Li F, Jin X, Li J, Chen W, Li Q. Metal-based NanoEnhancers for future radiotherapy: radiosensitizing and synergistic effects on tumor cells. *Theranostics*. 2018;8(7):1824-49. DOI: 10.7150/thno.22172.
 44. Yang C, Bromma K, Di Ciano-Oliveira C, Zafarana G, van Prooijen M, Chithrani DB. Gold nanoparticle mediated combined cancer therapy. *Cancer Nano*. Dec 2018. 9:4. DOI: 10.1186/s12645-018-0039-3.
 45. Falk M. Nanodiamonds and nanoparticles as tumor cell radiosensitizers-promising results but an obscure mechanism of action. *Ann Transl Med*. 2017;5:18.
 46. Dimitriou NM, Tsekenis G, Balanikas EC, Pavlopoulou A, Mitsogianni M, Mantso T, et al. Gold nanoparticles, radiations and the immune system: Current insights into the physical mechanisms and the biological interactions of this new alliance towards cancer therapy. *Pharmacol Therapeut*. 2017;178:1-17.
 47. Ricketts K, Ahmad R, Beaton L, Cousins B, Critchley K, Davies M, et al. Recommendations for clinical translation of nanoparticle-enhanced radiotherapy. *Br J Radiol*. 2018;91:20180325. DOI: 10.1259/bjr.20180325.
 48. Libutti SK, Paciotti GE, Byrnes AA, Alexander HR, Gannon WE, Walker M, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of Cyt-6091, a novel PEGylated colloidal gold-RhTNF nanomedicine. *Clin Cancer Res*. 2010 Dec 15;16(24):6139-49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0978.
 49. Lux F, Tran VL, Thomas E, Dufort S, Rossetti F, Martini M, et al. AGuIX® from bench to bedside—Transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br J Radiol*. 2018;91:20180365.
 50. Bonvalot S, Le Pechoux C, De Baere T, Kantor G, Buy X, Stoeckle E, et al. First-in human study testing a new radioenhancer using nanoparticles (NBTXR3) activated by radiation therapy in patients with locally advanced soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2017;23:908-17. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1297.
 51. Rodallec A, Benzekry S, Lacarelle B, Ciccolini J, Fanciullino R. Pharmacokinetics variability: Why nanoparticles are not just magic-bullets in oncology. *Crit Rev Oncol Hematol Sep*. 2018;129:1-12.
- For citation:** Bushmanov AYu, Sheino IN, Lipengolts AA, Solov'ev AN, Koryakin SN. Prospects of Proton Therapy Combined Technologies in the Treatment of Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(3):11-8. (Russian).
- DOI: 10.12737/article_5cf237bf846b67.57514871