

ФОТОН-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИИ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ КОНТРАСТИРУЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ

А.А. Липенгольц^{1,2,3}, Е.С. Воробьева², Ю.А. Финогенова¹, Б.М. Медведева¹,
В.В. Васильева³, Е.Ю. Григорьева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва

² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва

³ Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

Для оценки возможности проведения фотон-захватной терапии с неспецифическими рентгеноконтрастными средствами при лечении рака печени была проведена количественная оценка накопления йодного контрастного средства в опухолевых очагах пациента с гепатоцеллюлярным раком. Оценка проводилась по значениям рентгеноплотности опухолевых тканей в печени на рентгеновских компьютерных томограммах пациента, проходившего КТ-обследование с контрастным усилением. Было установлено, что в опухолевых очагах в артериальную и венозную фазы средняя концентрация йода составляет $2,4 \pm 0,6$ мг/мл, а максимальная концентрация в отдельных очагах достигает $3,5 \pm 0,5$ мг/мл. Полученные значения концентрации йода сопоставимы с аналогичными результатами, полученными ранее другими исследователями для опухолей головного мозга, для которых терапевтическая эффективность фотон-захватной терапии с неспецифическими контрастирующими средствами уже показана в результате клинических испытаний I фазы.

Ключевые слова: *фотон-захватная терапия, КТ, йод, увеличение поглощенной дозы, рак печени, лучевая терапия*

Введение

Накопление неспецифических контрастных средств в опухолях головного мозга является основой как для диагностики злокачественных заболеваний головного мозга при помощи МРТ и КТ, так и для фотон-захватной терапии (ФЗТ) данных новообразований [1–3]. Первые успешные клинические испытания ФЗТ опухо-

лей головного мозга были проведены в США в конце 1990-х гг [4]. Результаты радиобиологических исследований на животных также подтверждают терапевтическую значимость неспецифического накопления контрастных средств для ФЗТ опухолей головного мозга [5, 6]. В ряде исследований также показано, что неспецифическое накопление контрастных средств в некоторых гиперваскуляризованных

ных опухолях может быть использовано для их лечения методом ФЗТ и приводить к значительной регрессии. Определенные злокачественные новообразования в печени также хорошо контрастируются неспецифическими йодными и гадолиниевыми контрастными средствами [7]. При этом лечение рака печени хирургическими, химиотерапевтическими методами, а также методами дистанционной лучевой терапии часто бывает невозможным или неэффективным [8–10]. Способность ФЗТ создавать локальное увеличение поглощенной дозы в опухоли [11, 12] делает данный вид терапии возможным «методом выбора» при лечении некоторых видов злокачественных опухолей в печени. Для эффективного применения ФЗТ необходимо, чтобы в опухолевых очагах накапливалось достаточное количество контрастного средства, чтобы обеспечить требуемое дополнительное энерговыделение.

Целью данной работы являлась количественная оценки концентрации йода в опухолевых очагах печени пациента с первичным раком печени, с последующей оценкой возможного увеличения поглощенной дозы в данных оча-

гах при использовании технологии ФЗТ, после внутривенного введения йодного контрастного средства при проведении КТ исследования.

Материал и методы

Количественная оценка содержания йода в опухолевых очагах печени проводилась по КТ-изображениям пациента с гепатоцеллюлярным раком, проходившего КТ-обследование с контрастным усилением в отделении рентгенодиагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Оценка содержания йода по результатам КТ исследования проводилась при помощи разработанной нами методики, описанной ранее [13]. Для построения градуировочных зависимостей между значениями чисел Хаунсфилда и концентрациями йода был изготовлен тканеэквивалентный парафиновый фантом, в котором размещались пробирки, содержащие разные известные концентрации йода (рис. 1). В каждой отдельной пластине на разном расстоянии от центра размещались пробирки, содержащие раствор йода с одинаковой концентрацией. Для градуировки были использованы

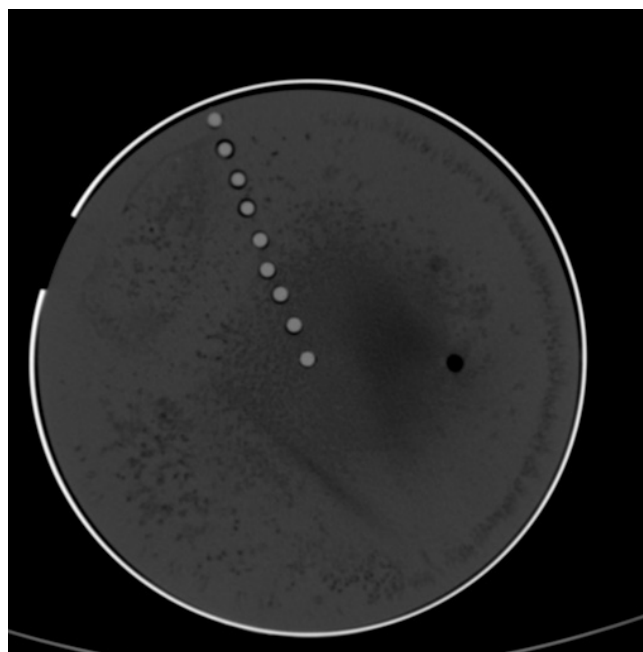


Рис. 1. Внешний вид (а) градуировочного фантома и КТ-изображение (б) пластины с пробирками, содержащими 15 мг/мл йода

растворы с концентрацией йода от 1 мг/мл до 15 мг/мл, размещавшиеся в разных пластинах фантома на разном расстоянии от его центра.

КТ-сканирование градуировочного фантома проводилась на том же томографе, на котором проводилось обследование анализируемого пациента. Градуировочные зависимости были получены для тех же значений напряжения рентгеновской трубки КТ-сканера, что и при обследовании пациента, а именно 110 кВ и 130 кВ. Расчёт концентраций йода проводился по томографическим срезам печени, на которых отчетливо визуализировались опухолевые очаги с позитивным контрастным усилением. Помимо опухолевых очагов была проведена оценка содержания йода в крупных сосудах, проходящих рядом с печенью и присутствующих на томографических срезах. Анализ томограмм проводился в среде MatLab. Для каждого пикселя области опухолевых очагов на томограмме осуществлялось вычисление концентрации йода по значению рентгеноплотности данного пикселя при помощи градуировочных зависимостей. По рассчитанным данным строилась карта распределения концентрации йода в опухолевом очаге и прилежащих тканях. На основании полученных значений концентраций йода и ранее полученных и опубликованных зависимостей фактора повышения дозы (ФПД) от его концентрации [14], каждому пикселу было присвоено значение ФПД и построена карта возможного распределения ФПД в опухолевых очагах.

Результаты и обсуждение

Градуировочные прямые зависимости рентгеноплотности от концентрации йода приведены на рис. 2. Типичные КТ-изображения с позитивно контрастируемыми опухолевыми очагами в печени приведены на рис. 3. Была проведена оценка содержания йода как в опухолевых очагах, так и рядом находящихся крупных сосудах (аорте и нижней полой вене). Было получено, что средняя концентрация йода в опухолевых очагах составляет $2,4 \pm 0,6$ мг/мл в венозную фазу исследования (2-я минута после введения). Максимальная концентрация йода, зарегистрированная в отдельных опухолевых очагах, составила $3,5 \pm 0,5$ мг/мл. При этом в нижней полой вене и аорте средняя концентрация йода в той же фазе составила $2,7 \pm 0,6$ и $3,8 \pm 0,6$ мг/мл соот-

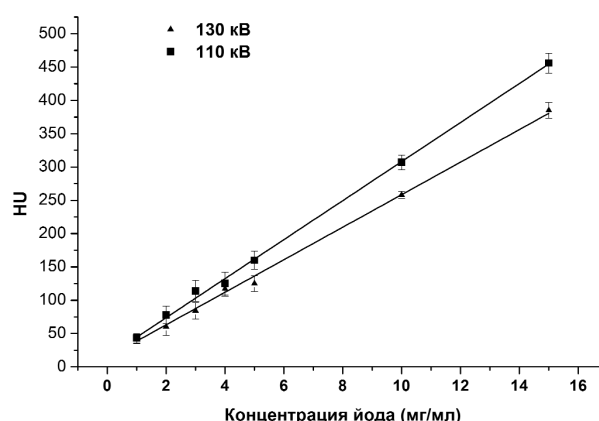


Рис. 2. Градуировочные зависимости рентгеноплотности от концентрации йода

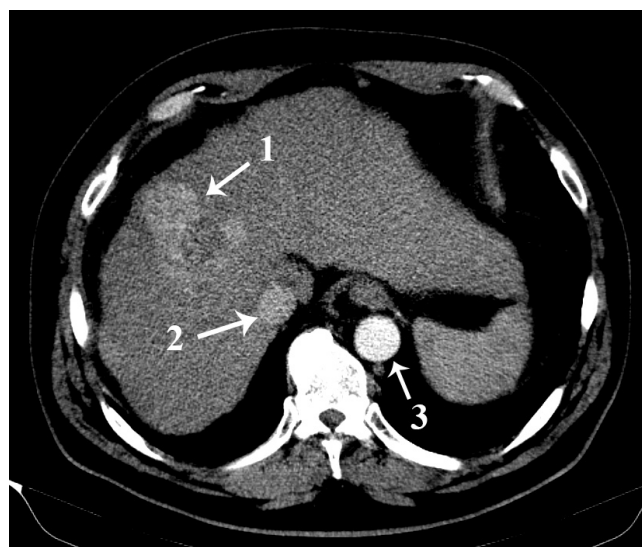


Рис. 3. КТ-изображение области печени пациента с гепатоцеллюлярным раком в артериальной фазе контрастирования: 1 – гиперденсивные очаги в печени, 2 – нижняя полая вена, 3 – аорта

ветственно. В соответствии с опубликованными нами ранее данными [14] такие значения концентрации йода обеспечивают увеличение поглощенной дозы при облучении рентгеновским излучением с тормозным спектром 200 кВ на 11 % в опухолевых очагах и вене и на 18 % для аорты. Для рентгеновского излучения 110 кВ соответствующие увеличение дозы будет 19 и 26 %. Необходимо отметить, что контрастное средство быстро выводится из проанализированных опухолевых очагов и к отсроченной фазе КТ-исследования (4-я минута после введения контраста) не превышает

0,5 мг/мл. Несмотря на достаточно скромное ожидаемое увеличение поглощенной дозы, полученное с использованием однородных водных фантомов, измеренные концентрации в опухолевых образованиях печени соответствуют концентрациям йода в опухолях головного мозга, полученных в работе [15], и при этом в работе [4] была показана терапевтическая эффективность ФЗТ опухолей головного мозга с данными концентрациями йода. Сравнительно быстрое выведение контрастного средства из опухолевых очагов рака печени накладывает ограничения на рентгеновские источники, требуемые для реализации ФЗТ рака печени, с существующими йодными контрастными средствами. Для этой цели применимы лишь рентгеновские источники высокой и ультравысокой интенсивности, такие как синхротрон [16] или импульсные рентгеновские установки аналогичные "МИР-М" [17] с мощностью дозы от 0,5 Гр/с до 100 МГр/с. Использование нанопрепаратов золота или других элементов с $Z > 52$ вместо низкомолекулярных контрастных средств способно существенно увеличить как неспецифическое накопление дозоповышающего агента в опухолевых очагах, так и время его удержания, тем самым увеличив поглощенную дозу излучения на макроуровне. Применение в ФЗТ наночастиц также обеспечивает дополнительное терапевтическое воздействие на микроуровне за счет локальных всплесков интенсивной ионизации среды, происходящей вокруг таких наночастиц при их облучении рентгеновским излучением [18] и других физико-химических эффектов [19]. Таким образом, полученные количественные данные о накоплении йода в опухолевых очагах печени позволяют утверждать о принципиальной возможности применения ФЗТ для данного типа злокачественных новообразований.

Заключение

Проведена количественная оценка накопления неспецифического йодного контрастного средства в злокачественных новообразованиях печени по данным КТ-исследования с контрастным усилением. Было получено, что неспецифическое контрастное средство Омнипак после внутривенного введения обеспечивает накопление йода в гиперденсивных очагах печени в концентрации $2,4 \pm 0,6$ мг/мл. Данная концентрация йода обеспечивает увеличение

поглощенной дозы по технологии ФЗТ от 11 до 19 % в зависимости от энергетического спектра используемого рентгеновского излучения. Полученное значение концентрации йода соответствует уровню накопления йодных контрастирующих средств, наблюдаемых в злокачественных новообразованиях мозга, для которых уже показана возможность применения ФЗТ. Применение препаратов на основе наночастиц вместо йодного контрастного средства позволит повысить терапевтическую эффективность ФЗТ для лечения злокачественных новообразований печени, активно накапливающих контраст. С целью уточнения области возможного применения ФЗТ при лечении онкозаболеваний печени необходимо проведение дальнейшего количественного изучения накопления йодных контрастных средств в различных злокачественных новообразованиях печени.

Список литературы

1. Mello R.S., Callisen H., Winter J., et al. Radiation dose enhancement in tumors with iodine // *Med. Phys.* 1983. Vol. 10. № 1. P. 75–78.
2. Norman A., Ingram M., Skillen R. G. et al. X-ray phototherapy for canine brain masses // *Radiat. Oncol. Invest.: Clinical and Basic Res.* 1997. Vol. 5. № 1. P. 8–14.
3. Perez-Lopez C.E., Garnica-Garza H.M. Monte Carlo modeling and optimization of contrast-enhanced radiotherapy of brain tumors // *Phys. Med. & Biol.* 2011. Vol. 56. № 13. P. 4059.
4. Rose J.H., Norman A., Ingram M. et al. First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx) // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1999. Vol. 45. № 5. P. 1127–1132.
5. Hainfeld J.F., Smilowitz H.M., O'Connor M.J. et al. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice // *Nanomedicine.* 2013. Vol. 8. № 10. P. 1601–1609.
6. Dufort S., Le Duc G., Salomй M. et al. The high radiosensitizing efficiency of a trace of gadolinium-based nanoparticles in tumors // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 29678.
7. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. Т. 2. – М.: МЕД-пресс-информ. 2007. 712 с.

8. Lurje I., Czigany Z., Bednarsch J. et al. Treatment Strategies for Hepatocellular Carcinoma—A Multidisciplinary Approach // *Int. J. Molec. Sci.* 2019. Vol. 20. № 6, P. 1465.
9. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Чистякова О.В. Гепатоцеллюлярный рак-стратегия лечения // *Анналы хирургии.* 2015. № 5. С. 18–23.
10. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Чучуев Е.С. и соавт. Хирургическое лечение первичного рака печени // *Практическая онкология.* 2008. Т. 9. № 4. С. 197–201.
11. Шейно И.Н., Ижевский П.В., Липенгольц А.А. и соавт. Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы // *Бюллетень сибирской медицины.* 2017. Т. 16. № 3. С. 1920209.
12. Щегольков И.В., Шейно И.Н., Хохлов В.Ф., Липенгольц А.А. Моделирование распределений поглощенной дозы методом Монте-Карло в технологии фотон-захватной терапии // *Мед. физика.* 2010. № 4. С. 12–16.
13. Липенгольц А.А., Будаева Ю.А., Блайкнер М. и соавт. Количественное определение йода при помощи рентгеновской компьютерной томографии для дозиметрического обеспечения фотон-захватной терапии // *Вестник РГМУ.* 2016. № 6. С. 16–20.
14. Черепанов А.А., Липенгольц А.А., Воробьева Е.С. и соавт. Исследование увеличения энергосвечения в среде за счет присутствия тяжелого элемента с использованием дозиметра Фрике // *Мед. физика.* 2016. № 4(72). С. 38–41.
15. Obeid L., Deman P., Tessier A. et al. Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis: a study for contrast-enhanced radiotherapy // *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2014. Vol. 34. № 4. P. 638–645.
16. Corde S., Joubert A., Adam J.F. et al. Synchrotron radiation-based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds. // *Br. J. Cancer.* 2004. Vol. 91. № 3. С. 544–551.
17. Кулинич Т.М., Крастелев Е.Г., Быков Ю.А. и соавт. Исследование уровня двунитевых разрывов ДНК и механизмов клеточной гибели при воздействии на клетки рака легкого и меланомы фотонного излучения сверхвысокой мощности // *Вестник РГМУ.* 2018. № 5. С. 76–82.
18. McMahon S.J., Hyland W.B., Muir M.F. et al. Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles // *Sci. Rep.* 2011. Vol. 1. P. 18.
19. Butterworth K.T., McMahon S.J., Currell F.J., Prise K.M. Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization // *Nanoscale.* 2012. Vol. 4. № 16. P. 4830–4838.

PHOTON CAPTURE THERAPY WITH NON-SPECIFIC CONTRAST AGENTS

A.A. Lipengolts^{1,2,3}, E.S. Vorobyeva^{2,3}, Yu.A. Finogenova¹, B.M. Medvedeva¹, V.V. Vasileva³, E.Yu. Grigorieva¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russia

² A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University "MEPhI", Moscow, Russia

Quantification of iodine uptake in tumor regions of a patient with hepatocellular cancer was performed to assess the possibility of contrast enhanced radiotherapy with nonspecific contrast media application for the treatment of liver cancer. The evaluation was made using radiopacity values of tumor areas in liver on CT images of a patient, which undergo CT examination with iodine contrast enhancement. It was determined that mean iodine concentration in tumor areas was 2.4 ± 0.6 mg/mL and the maximum concentration observed in certain regions was 3.5 ± 0.5 mg/mL. Obtained iodine concentration values are in agreement with corresponding results for brain tumors received by other researchers. Therapeutic efficacy of the brain tumor CERT with nonspecific iodine contrast media has already been shown in Phase I Clinical Trials.

Key words: *photon capture therapy, CT, iodine, absorbed dose enhancement, liver cancer, radiotherapy*

E-mail: lipengolts@mail.ru