

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОНОВ С ЭНЕРГИЕЙ 1,25 МэВ ДЛЯ ФОТОННОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ С ЦИСПЛАТИНОМ

А.А. Баулин^{1,2}, Е.С. Сухих^{2,3}, Л.Г. Сухих², П.В. Ижевский⁴, И.Н. Шейно⁴

¹ Центр высокоточной радиологии "GAMMA CLINIC",
ООО "Гамма Медтехнологии", Обнинск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³ Томский областной онкологический диспансер, Томск

⁴ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва

На основе моделирования методом Монте-Карло проведена оценка величины повышения дозы, обусловленного поглощением гамма-квантов цисплатином в водной среде. С помощью программ численного моделирования взаимодействия излучения с веществом GEANT4 и PCLAB создана модель пучка гамма-аппарата Theratron Equinox100, с использованием которой рассчитаны величины изменения дозы в зависимости от концентрации цисплатина. Результаты расчетов не показали существенного увеличения дозы в присутствии терапевтических концентраций цисплатина при моделировании пучка гамма-излучения источника ⁶⁰Co.

Ключевые слова: *лучевая терапия, фотоннозахватная терапия, коэффициент увеличения дозы, коэффициент увеличения сенсibilизации, кобальт-60, моделирование Монте-Карло*

Введение

Эффективным методом лечения рака является комбинированное химиолучевое лечение, при котором клинический ответ определяется одновременным воздействием химиобиологических и радиобиологических процессов. Показано, что применение такого комбинированного метода приводит к увеличению локального контроля опухоли по сравнению с применением только лучевой терапии [1]. Цисплатин является широко используемым препаратом для лечения ряда злокачественных опухолей, подавляющим синтез белков и блокирующим ферменты репарации ДНК [2]. Комбинированное химиолучевое лечение на основе

цисплатина улучшает локальный контроль, безрецидивную выживаемость и общую выживаемость пациентов с раком яичников, шейки матки, мочевого пузыря, легкого, локализаций головы и шеи [3–5].

В опухоли, накопившей концентрацию цисплатина при комбинированном химиолучевом лечении, в ходе облучения могут возникать дополнительные процессы, оказывающие влияние на выживаемость опухолевых клеток. Например, взаимодействие первичного фотонного пучка и атомов платины приводит к генерации низкоэнергетического характеристического излучения и Оже-электронов. Вторичное низкоэнергетическое излучение ионизирует

структуры раковых клеток (например, ДНК, РНК и другие клеточные структуры) или при ионизации водной среды приводит к появлению высокоактивных рядов радикалов, способных снижать жизнеспособность опухолевой клетки. Такое усиление действия первичного пучка носит название “фотоннозахватная лучевая терапия” (ФЗТ), где оценочной характеристикой служит дозиметрический коэффициент увеличения дозы (Dose-Enhancement Factor – DEF). Термин “фотоннозахватная терапия” впервые введен в патенте RU2270045 (2006 г.) “Способ фотон-захватной терапии опухолей” [6], а затем использован в патенте RU2533267(2014 г.) с тем же названием [7].

ФЗТ имеет высокую эффективность при энергиях рентгеновского излучения менее 200 кэВ, где преобладает фотоэлектрический эффект [6]. Из-за низкой проникающей способности рентгеновское излучение пригодно только для облучения поверхностных опухолей. Для облучения глубокозалегающих опухолей широко применяются высокоэнергетические фотоны с энергией выше 1 МэВ. В частности, используют гамма-терапевтические аппараты с источником гамма-квантов ^{60}Co , испускающим фотоны со средней энергией 1,25 МэВ. Однако повышение энергии первичного пучка фотонов приводит к постепенному снижению эффективности ФЗТ, так как эффективное сечение фотоэффекта спадает как $\sigma_{ph} = E_{\gamma}^{-7/2}$. Поэтому, на первый взгляд, использование высокоэнергетических фотонов для целей ФЗТ является малоперспективным.

Так, в 1990 г. опубликовано исследование клоногенной выживаемости клеток яичников китайского хомячка, меченных йододезоксиуридином (IUdR), где авторы отмечают, что снижение выживаемости заметно выше для ортовольтного, чем для мегавольтного гамма-излучения [8]. Для концентраций йода 2,5–20 мг/мл показано, что применение тормозных фотонов с максимальной энергией 6 МэВ не обеспечивает терапевтически значимого увеличения DEF, следовательно, мегавольтное излучение для целей ФЗТ не является перспективным [9]. Авторы отмечают, что наблюдаемый противоопухолевый эффект от мегавольтного излучения можно отнести к химико-биологическому явлению, а не к ФЗТ.

Тем не менее, существует и множество противоречивых данных, затрагивающих вопрос эффективности ФЗТ при использовании мегавольтных фотонных пучков. В ряде публи-

каций показано повышение коэффициента увеличения радиационной сенсibilизации (Sensitizer Enhancement Ratio – SER) и/или DEF при облучении первичными пучками фотонов с энергией выше 1 МэВ. Так, исследования клоноальной выживаемости при введении наночастиц золота показали повышение SERs на 1,41, 1,29 и 1,16 для пучков фотонов с максимальными энергиями спектра 0,160, 6 и 15 МэВ, соответственно [10]. Похожие результаты получены при накоплении наночастиц золота в опухолевой ткани, где после облучения фотонами с энергией 6 МэВ коэффициент имел значения SER=1,17 [11] и SER=1,1÷1,7 [12]. Облучение опухоли, содержащей йод, высокоэнергетическим тормозным излучением с максимальной энергией спектра 15 МэВ также демонстрирует увеличение коэффициента радиационной сенсibilизации (SER=1,8) [13].

С точки зрения гибели опухолевых клеток при совместном действии химиотерапии и лучевого лечения, интересен вопрос суммирования химико-биологических и радиобиологических эффектов при облучении опухоли высокоэнергетическими пучками фотонов. Важно оценить влияние ФЗТ на выживаемость опухолевых клеток. Если наличие платины увеличивает энерговыделение в мишени (опухоль), это необходимо оценивать и учитывать при планировании лучевой терапии и прогнозировании эффектов лечения. С целью оценить влияние ФЗТ на возможное увеличение дозы в мишени проведено численное моделирование взаимодействия гамма-квантов, испускаемых источником ^{60}Co , с содержащим цисплатин водным фантомом.

Материал и методы

Измерение распределения поглощённой дозы в воде

Распределение поглощенной дозы по глубине водного фантома Blue Phantom (IBA) гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox 100 (Best Theratronics Ltd., Canada) Томского областного онкологического диспансера было измерено в соответствии с рекомендациями международного дозиметрического протокола МАГАТЭ TRS-398 [14].

На рис. 1 представлена схема измерения. Расстояние источник-поверхность (РИП) составляло 100 см, размеры радиационного

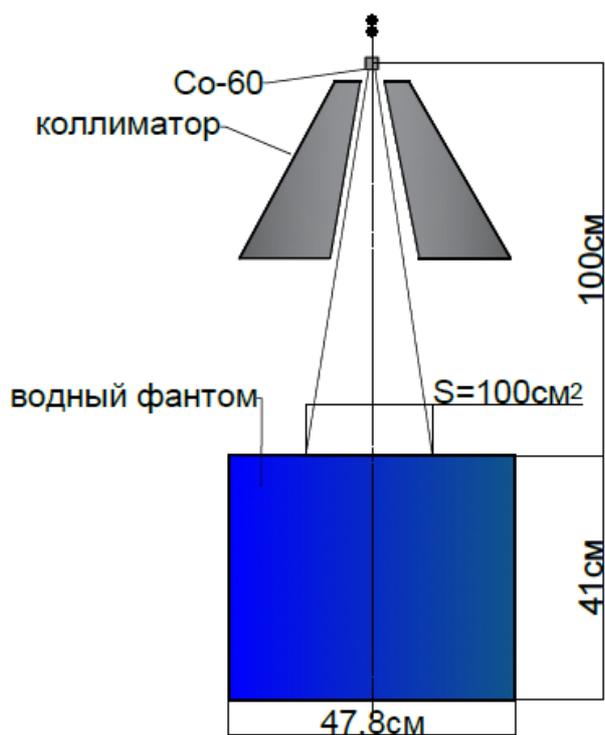


Рис. 1. Геометрия эксперимента на гамма-аппарате Theratron Equinox 100

поля – 10×10 см на поверхности водного фантома. Измерение поглощенной дозы по глубине водного фантома (PDD) проводилось с шагом 1 мм.

Моделирование геометрии и расчет дозы методом Монте-Карло

Моделирование глубинного распределения поглощенных доз от гамма-аппарата в водном фантоме выполнено с использованием пакета GEANT4 (версия 10) [15] и программы Компьютерная лаборатория PCLAB (версия 9,9) [16]. GEANT4 и PCLAB представляют собой набор инструментов для моделирования процес-

сов взаимодействия излучения с веществом методом Монте-Карло. На рис. 2 показаны графические блок-схемы модели эксперимента в PCLAB и в GEANT4. Модель эксперимента состоит из трех основных блоков, учитывающих геометрические параметры показанных на рис. 1:

- ✓ Блок 1: содержит источник излучения (^{60}Co) и коллимационную систему на пути пучка. При моделировании источник излучения – капсула ^{60}Co – рассматривался как цилиндр диаметром 2 см и длиной 2 см. Стенки реальной капсулы не учитывались. Источник испускал фотонный пучок с углом расхождения в плоскости $\Delta\phi = 4^\circ$. В PCLab из-за инструментального ограничения в режиме FLUX создавался ступенчатый коллиматор, при этом угол расхождения в плоскости моделировал геометрию канонического фотонного пучка. Источник ^{60}Co излучал две линии спектра с энергиями 1,1732 и 1,3325 МэВ одинакового выхода;
- ✓ Блок 2: содержит слой воздуха от коллиматора до поверхности водного фантома;
- ✓ Блок 3: водный фантом, разделенный на сетку цилиндрических детекторов, имеющих радиус 5 мм и длину 5 мм. Поверхность водного фантома, имеющего размеры $41 \times 47,8$ см, располагалась на расстоянии 100 см от источника излучения. На поверхности водного фантома дозовое поле площадью 10×10 см формировалось системой коллиматоров для соответствия условиям эксперимента.

В GEANT4 использовались библиотеки G4DecayPhysics, G4RadioactiveDecayPhysics и G4EmLivermorePhysics. В PCLAB при создании файла констант для элементов и веществ в диапазоне от 0,001 МэВ до 100 МэВ использованы параметры: минимальная энергия дельта-электронов $E_\delta = 0,01$ МэВ, минимальная

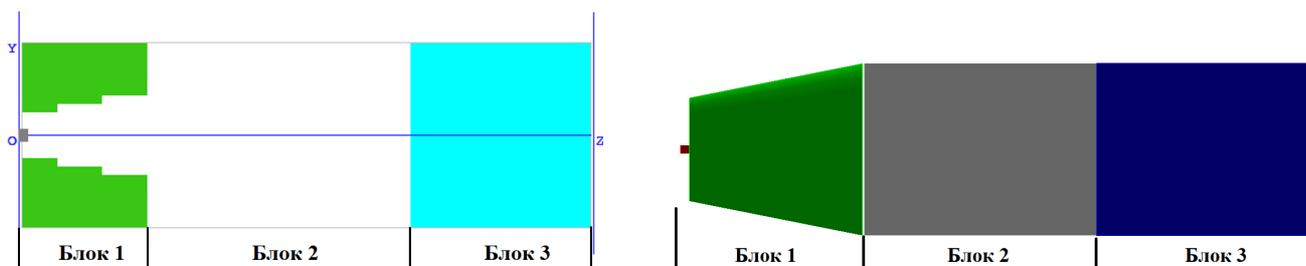


Рис. 2. Графическое изображение модели эксперимента

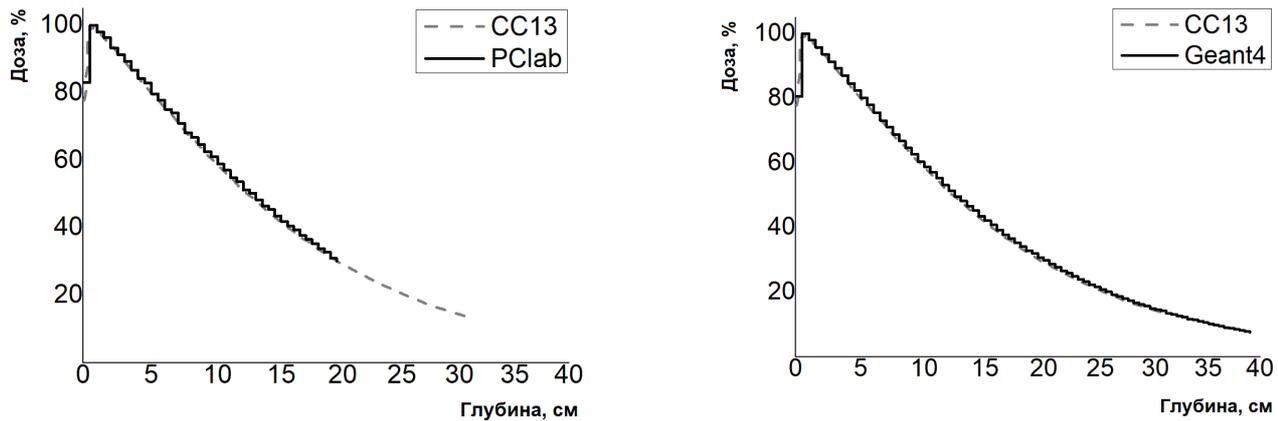


Рис. 3. Сравнение распределения измеренных и рассчитанных процентных глубинных доз в водном фантоме

энергия фотонов тормозного излучения $E_{rad}=0,001$ МэВ.

Созданную модель верифицировали на основе данных о глубинном распределении дозы в водном фантоме, измеренных на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox 100. Модель головки аппарата оптимизировалась до тех пор, пока различие в рассчитанном и измеренном распределении не стало менее 1 %.

На следующем этапе оценивали поглощенную дозу в мишени объемом 0,39 см³ (цилиндр с диаметром 10 мм и длиной 5 мм) в присутствии цисплатина. Мишень располагали на различных глубинах водного фантома. Моделировали поглощение дозы в чистой воде, а также для концентраций цисплатина, равных 0,003, 0,3, 3, 30 и 300 мМ для мишеней, расположенных на глубинах 0,5–2,5 см, 5–7 см и 10–12 см. Концентрации цисплатина выбраны исходя из приемлемых доз, которые рассматривались в предыдущих работах авторов, а также выше этих концентраций для оценки изменения дозы в случае накопления платины в опухоли [17–22]. Поскольку в современных руководствах по химиотерапии рака различных локализаций рекомендуется введение препаратов платины курсами в течение нескольких дней, для расчетов выбран широкий диапазон концентраций, позволяющий учесть возможность постепенного накопления платины в опухолевой ткани, вплоть до токсических концентраций [23–27].

Результаты

Моделирование распределения глубинных процентных доз

На рис. 3 представлены сравнения рассчитанных с помощью моделей и экспериментально измеренных распределений относительной поглощенной дозы по глубине водного фантома.

На рис. 4 представлен график отклонений значений относительной дозы на различных глубинах, рассчитанных с помощью PClab (квадраты) и Geant4 (круги), от значений, экспериментально измеренных с использованием

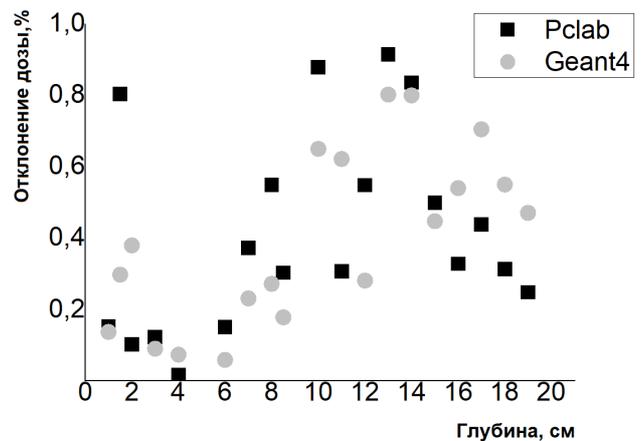


Рис. 4. Отклонение рассчитанных с помощью PClab (квадраты) и Geant4 (круги) от измеренных значений PDD

Таблица 1

Значения DEFs в зависимости от концентрации цисплатина и глубины расположения мишени: n – концентрация, h – глубина расположения мишени

n , мМ	0,003		0,3		3		30		300	
	PC	G4								
0,5–2,5	1,0000	1,0000	1,0026	1,0001	1,0033	1,0008	1,0061	1,0040	1,0372	1,0259
5–5,5	1,0012	1,0017	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0024	1,0056	1,0594	1,0514
10–10,5	1,0000	1,0093	1,0000	1,0016	1,0018	1,0054	1,0053	1,0099	1,0587	1,0548

ионизационной камеры СС13. Среднее отклонение рассчитанных от измеренных значений составило $\pm 0,42$ % и $\pm 0,47$ %, максимальное – $\pm 0,87$ % и $\pm 0,80$ % для PCLAB и GEANT4, соответственно. Полученные отклонения рассчитанных доз в воде находятся в пределах неопределенности измерения дозы от источника ^{60}Co . По данным протокола TRS-398 неопределенность измерения дозы не превышает $\pm 0,9$ %. Глубина максимума дозы при моделировании составила 5 мм, что соответствует измеренным данным.

Расчет изменения коэффициента увеличения дозы

Коэффициент увеличения дозы (DEF), определяется как отношение поглощенной дозы в присутствии цисплатина (D_a) к дозе в чистой воде (D):

$$\text{DEF} = D_a / D.$$

В табл. 1 представлены рассчитанные значения коэффициентов увеличения дозы (DEFs) в мишени, содержащей концентрацию цисплатина, расположенной на различных глубинах.

В диапазоне концентраций от 0,003 до 300 мМ наблюдается повышение дозы менее 1 %, но при концентрации цисплатина, равной 300 мМ, наблюдается повышение дозы на 5,9 % ($\text{DEF} = 1,0594 \pm 0,0039$).

Обсуждение

Существуют противоречия при оценке величины химико-биологических и радиобиологических показателей и их синергетического результата в химиолучевом лечении. Математическое моделирование и исследования *in vitro* показывают, что противоопухолевая активность выше при использовании низкоэнергетических фотонов в сравнении с результата-

ми после облучения высокоэнергетическими пучками фотонов [28]. Например, накопление 5 % концентрации цисплатина в мишени после облучения источником ^{125}I повышает дозу до $\text{DEF} = 4,13$, но после облучения высокоэнергетическими гамма-квантами, испускаемыми радиоактивным источником ^{60}Co , повышения дозы не наблюдалось ($\text{DEF} = 1,01$) [29]. С другой стороны, при химиолучевом лечении карбоплатином получены идентичные данные о выживаемости крыс (глиома F98) после облучения пучками фотонов с максимальной энергией спектра 6 МэВ и источником монохроматического синхротронного излучения 80 кэВ [30]. Результаты химиолучевого лечения цисплатином показали схожую выживаемость крыс у обеих групп (17 % и 18 %) вне зависимости от энергии фотонов (78,8 кэВ и 6 МэВ) [31]. Исследование клоногенной выживаемости клеток рака молочной железы MDA-MB-231 методом *in vitro* описывает повышение радиационной сенсибилизации, где SERs достигал значений равных 1,29 и 1,16 для максимальной энергии в спектре фотонов 6 и 15 МэВ [32].

Исследования выживаемости опухолевых клеток, проводимые на мегавольтных пучках тормозных фотонов, представляют особый интерес. Повышение радиационной сенсибилизации наблюдается несмотря на то, что присутствие рентгеновских фотонов в сгенерированном энергетическом спектре незначительно и в большей степени может поглощаться конструкцией установки. Так, при исследовании клоногенной выживаемости клеток рака молочной железы наблюдалось увеличение SER на 1,29 и 1,16 после облучения пучками тормозного излучения с максимальной энергией спектра 6 и 15 МэВ [33]. Результаты клоногенной выживаемости линии клеток рака шейки матки HeLa, содержащие 50-нм наночастицы золота, после облучения тормозными фотонами с максимальной энергией спектра 6 МэВ показали повышение SER на 1,17 [34]. Статистически

значимое повышение SERs (от 1,1 до 1,7) наблюдалось в исследовании [12], где образцы клеток HeLa, содержащие наночастицы золота концентрацией до 0,05 мг/мл, облучались пучком фотонов с максимальной энергией спектра 6 МэВ. Поскольку данный пучок фотонов не был отфильтрован с помощью фильтра в конструкции ускорителя (FFF технология), авторы предполагают, что эффект снижения выживаемости возникает за счет широкого энергетического спектра фотонов, включающего низкоэнергетический киловольтный диапазон, которые в стандартной лучевой терапии могут отфильтровываться сглаживающим фильтром.

Описанные существенные различия между расчетными значениями DEF и SER отмечены в работах многих исследователей и называются «радиобиологическим парадоксом». В обзорной работе Butterworth et al., 2012 г.[35] описаны несоответствия между расчетными значениями DEF и оценкой эффективности по выживаемости клеток SER при накоплении наночастиц золота в сочетании с ионизирующим излучением. Наблюдаемый эффект снижения клоногенной выживаемости *in vitro* в присутствии цисплатина после облучения высокоэнергетическими фотонами не находит объяснения в рамках механизма фотоннозахватных процессов, что подтверждается результатами расчетов коэффициента увеличения дозы. В настоящее время не представляется возможным моделировать численно механизмы клетки. Предполагается, что быстрое истощение внутриклеточных запасов кислорода и взаимодействие цисплатина с белками и липидами являются дополнительными механизмами, влияющими на выживаемость опухолевых клеток, но это еще предстоит количественно тестировать экспериментальными методами [36].

Заключение

Коэффициенты увеличения дозы, рассчитанные методом Монте-Карло с использованием моделирующих систем PCLAB и GEANT4 показали, что при концентрациях цисплатина менее 30 мМ повышение дозы составляет менее 1 %. При концентрации, равной 300 мМ, наблюдается повышение дозы на $5,9\% \pm 0,34\%$ [DEF=1,0594]. Однако данная концентрация составляет 9 % от объема мишени, что является критическим значением с точки зрения химической токсичности. Резуль-

таты расчетов, полученные в ходе моделирования, не показали увеличения DEF в условиях присутствия цисплатина при использовании высокоэнергетических гамма-квантов. Полученные результаты моделирования согласуются с результатами исследования [9], в котором показано низкое увеличение DEF при использовании сгенерированного пучка фотонов с максимальной энергией в спектре тормозного излучения 6 МэВ.

Список литературы

1. Ghadjar P., Simcock M., Studer G. et al. Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82. P. 524–531.
2. Gorodetsky R., Levy-Agababa F., Mou X. Combination of cisplatin and radiation in cell culture: effect of duration of exposure to drug and timing of irradiation // *Int. J. Cancer.* 1998. Vol. 75. P. 635.
3. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., Thigpen J.T. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1144.
4. Plataniotis G.A., Dale R.G. Radio-chemotherapy for bladder cancer: Contribution of chemotherapy on local control // *World J. Radiol.* 2013. Vol. 5. P. 267.
5. Chen G.Y., Jiang G.L., Wang L.J. et al. Cisplatin/etoposide chemotherapy combined with twice daily thoracic radiotherapy for limited small-cell lung cancer: A clinical Phase II trial // *Int. J. Radiat.* 2005. Vol. 61. P. 70.
6. Хохлов В.Ф., Шейно И.Н., Кулаков В.Н. и соавт. Способ фотон-захватной терапии злокачественных опухолей // Патент РФ 2270045. 2006. Заявитель ГНЦ-Институт Биофизики ФМБА России.
7. Апанасевич В.И., Лукьянов П.А., Лагурева А.В. и соавт. Способ фотон-захватной терапии злокачественных опухолей // Патент РФ 2533267. 2013. Заявитель ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России.
8. Sundell-Bergman S., Johanson K.J., Richter S., Ostbergh P. Enhancement of Radiation Sensitivity in Iododeoxyuridine Labelled Cells Exposed to Low Energy X-Rays // *Acta*

- Oncologica. 1990. Vol. 29. Suppl. 5. P. 623–626.
9. Воробьева Е.С., Липенгольц А.А., Черепанов А.А. Возможность проведения фотон-захватной терапии с использованием 6 МВ фотонного излучения // Вестник РГМУ. 2017. С. 65–67.
 10. Jain S., Coulter J.A., Hounsell A.R. et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 79:531–9 30 18.
 11. Chithrani D.B., Jelveh S., Jalali F. et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy // Radiat Res. 2010. Vol. 173. P. 19–28.
 12. Berbeco R., Korideck H., Ngwa W. et al. TU-C-BRB-11: *In Vitro* Dose Enhancement from Gold Nanoparticles under Different Clinical MV Photon Beam Configurations // 56 AAPM. 2012. Vol. 39. P. 3900.
 13. Miller R.W., Degraff W., Kinsella T. J., Mitchell J.B. Evaluation of incorporated iododeoxyuridine cellular radiosensitization by photon activation therapy // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987. Vol. 13. P. 1193–1197.
 14. Andreo P., Burns D.T., Hohlfield K., Huq M.S. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Technical Report Series no. 398. IAEA. 2000. P. 251.
 15. Allison J., Amako K., Apostolakis J. et al. Recent developments in GEANT4 // Nucl. Inst. Meth. A. 2016. Vol. 835. P. 186–225.
 16. Беспалов В.И. Компьютерная лаборатория (Версия 9.9). Описание программы, руководство по работе с программой. Томский политехнический университет. 2016. 126 с..
 17. Fehlauer F., Barten-Van Rijbroek A.D., Stalpers L.J., et al. Additive cytotoxic effect of cisplatin and X-irradiation on human glioma cell cultures derived from biopsy-tissue // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2000. Vol. 126. Suppl. 12. P. 711–716.
 18. Bergs J.W.J., Franken N.A.P., ten Cate R. et al. Effects of cisplatin and -irradiation on cell survival, the induction of chromosomal aberrations and apoptosis in SW-1573 cells // C. Mutation Res. 2006. Vol. 594. P. 148–154.
 19. Akudugu J.M., Slabbert J.P. Modulation of radiosensitivity in Chinese hamster lung fibroblasts by cisplatin // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 86. Suppl. 5. P. 257–263.
 20. Gupta S., Koru-Sengul T., Arnold S.M. et al. Low-Dose Fractionated Radiation Potentiates the Effects of Cisplatin Independent of the Hyper-Radiation Sensitivity in Human Lung Cancer Cells // Mol. Cancer Ther. 2011. Vol. 10. Suppl. 2. P. 292–302.
 21. Schlaich F., Brons S., Haberer T. et al. Comparison of the effects of photon versus carbon ion irradiation when combined with chemotherapy *in vitro* // Radiat. Oncol. 2013. Vol. 8. Suppl. 1. P. 260.
 22. Baulin A.A., Sukhikh E.S., Vasilyev. S.A. et al. Study of HeLa cells clone survival after X-ray irradiation in the presence of cisplatin // AIP Publishing. 2017. P. 0200051-020005-4.
 23. Szturz P., Wouters K., Kiyota N. Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer Front Oncol. 2019; 9: 86. Published online 2019 Feb 21. DOI: 10.3389/fonc.2019.00086
 24. Hartmann J.T., Fels L.M., Knop S., et al. A randomized trial comparing the nephrotoxicity of cisplatin/ifosfamide-based combination chemotherapy with or without amifostine in patients with solid tumors // Invest. New Drugs. 2000. Vol. 18. Suppl. 3. P. 281–289.
 25. Hartmann J.T., Lipp H.P. Toxicity of platinum compounds // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. Suppl. 6. P. 889–901.
 26. Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Шейно И.Н. Оптимизация режимов химиолучевой терапии с учётом распределения платины в опухолевой ткани // Радиобиологические основы лучевой терапии (Дубна, 17–18 октября 2019 г.): Материалы 3-й Российской конференции с международным участием. Дубна: ОИЯИ. 2019. С. 176.
 27. Shikanov A., Shikanov S., Vaisman B. et al. Cisplatin Tumor Biodistribution and Efficacy after Intratumoral Injection of a Biodegradable Extended Release Implant // Chemother. Res. Pract. 2011. P. 1–9.
 28. Lim S.N., Pradhan A.K., Barth R.F. et al. Tumoricidal activity of low-energy 160 KV versus 6 MV X-rays against platinum-sensitized F98 glioma cells // J. Radiat. Res. 2015. Vol. 56. P. 77–89.
 29. Yahya Abadi A., Ghorbani M., Mowlavi A.A., Knaup C. A Monte Carlo evaluation of dose enhancement by cisplatin and titanocene dichloride chemotherapy drugs in brachytherapy

- with photon emitting sources // Australas Phys. Eng. Sci. Med. 2014. Vol. 37. Suppl. 2. P. 327–336.
30. 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. Vol. 13. Suppl. 17. P. 5195–5201.
31. Rousseau J., Barth R.F., Fernandez M. et al. Efficacy of intracerebral delivery of cisplatin in combination with photon irradiation for treatment of brain tumors // J. Neurooncol. 2010. Vol.98. Suppl.3. P.287–295.
32. Jain S., Coulter J.A., Hounsell A.R. et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 79. P. 531–539.
33. Jain S., Coulter J.A., Hounsell A.R. et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 79. P. 531–539.
34. Chithrani D.B., Jelveh S., Jalali F. et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy // Radiat Res. 2010. Vol. 173. P. 719–728.
35. 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. P. 4830–4838.
36. Petersson K., Adrian G., Butterworth K., McMahon S. J. A Quantitative Analysis of the Role of Oxygen Tension in FLASH Radiation Therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2020. Vol. 107. Suppl. 3. P. 539–547.

APPLICATIONS OF 1.25 MEV PHOTONS IN CISPLATIN PHOTON-CAPTURE THERAPY

A.A. Baulin^{1,2}, E.S. Sukhikh^{1,3}, L.G. Sukhikh², P.V. Izhevsky⁴, I.N. Sheino⁴

¹ *Gamma Clinic High-Precision Radiology Centre (Gamma Medtechnology Ltd), Obninsk, Russia*

² *National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia*

³ *Tomsk Regional Oncology Centre, Tomsk, Russia*

⁴ *A.I. Burnasyan State Research Centre Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russia*

Dose change depending on concentration of cisplatin in biological tissue has been evaluated based on Monte-Carlo simulation. Using programs of numerical simulation of radiation transfer through substance based on Monte-Carlo method – PCLAB and GEANT4, the beam model of Theratron Equinox100 was created. Calculation results obtained by the GEANT4 and PCLAB simulation, did not show significant increase of dose-enhancement factors.

Key words: *radiation therapy, photon-capture therapy, dose-enhancement factor, sensitization enhancement ratio, cobalt-60, Monte-Carlo simulation*

E-mail: baylin1991@tpu.ru