

УДК 616-006.04-085.849.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-14-18

Эволюция методов радиосенсибилизации в лучевой терапии злокачественных новообразований

О.С. Плотникова^{1,2}, В.И. Апанасевич^{1,2}, П.А. Князенко³, А.А. Шестакова¹, В.П. Карлина¹, П.Г. Коренков¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; ² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия; ³ Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Представлен обзор публикаций, посвященных применению радиосенсибилизаторов при лучевой терапии опухолей. В настоящее время в онкологии широко используются такие радиомодификационные агенты, как платина, фторурацил, золото, гадолиний, йод и др. Рассмотрены основные методы применения и способы введения соединений тяжелых металлов и оценено их влияние на показатели острой и хронической токсичности у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: радиосенсибилизация, радиомодификация, лучевая терапия, онкология

Поступила в редакцию 25.02.2021. Получена после доработки 10.03.2021. Принята к печати 19.04.2021

Для цитирования: Плотникова О.С., Апанасевич В.И., Князенко П.А., Шестакова А.А., Карлина В.П., Коренков П.Г. Эволюция методов радиосенсибилизации в лучевой терапии злокачественных новообразований. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:14–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-14-18

Для корреспонденции: Плотникова Ольга Сергеевна – аспирант Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), врач Приморского краевого онкологического диспансера; ORCID: 0000-0002-1648-2556; e-mail: radiolog2906@gmail.com

Evolution of radio sensibilization methods in radiotherapy of malignant tumors

O.S. Plotnikova,^{1,2} V.I. Apanasevich,^{1,2} P.A. Knyazenko,³ A.A. Shestakova,¹ V.P. Karlina,¹ P.G. Korenkov¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

³ Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

Summary: Publications survey devoted to the usage of radio sensitizers for radiation therapy of the tumors is demonstrated. Currently such radiomodification agents as platinum, fluorouracil, gold, gadolinium, iodine, etc. are widely used in oncology. General application methods and ways of introducing heavy metals compounds are highlighted. Their influence on the indexes of the acute and chronic toxicity among patients suffering malignancies is estimated.

Keywords: radiosensitization, radiomodification, radiation therapy, oncology

Received 25 February 2021; Revised 10 March 2021; Accepted 19 April 2021

For citation: Plotnikova OS, Apanasevich VI, Knyazenko PA, Shestakova AA, Karlina VP, Korenkov PG. Evolution of radio sensibilization methods in radiotherapy of malignant tumors. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:14–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-14-18

Corresponding author: Olga S. Plotnikova, MD, Primorsky Regional Oncological Dispensary; PhD student, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1648-2556; e-mail: radiolog2906@gmail.com

Несколько десятилетий назад неудовлетворенность результатами лечения больных со злокачественными опухолями повлекли за собой разработки различных вариантов методик и способов, дополняющих лучевую терапию. Были сформулированы принципы радиосенсибилизации в виде нестандартного фракционирования дозы облучения, основанные на представлениях о гетерогенности парциального давления кислорода в опухолевой ткани. Также был предложен целый ряд физических и химических модификаторов, обладающих радиопротективными и радиосенсибилизирующими свойствами. В качестве полимодификации радиочувствительности опухоли и нормальных тканей предлагалось использовать гипербарическую оксигенацию,

турникетную и общую газовую гипоксию и др. [1]. Благодаря этим подходам удалось повысить эффективность лучевого лечения в основном при раке легких, прямой кишки и пищевода и опухолях орорфарингеальной зоны. Для преодоления радиорезистентности ряда новообразований и усиления эффекта ионизирующего воздействия облучение проводилось в сочетании с электромагнитной, индуктивной локальной и общей управляемой гипертермией. Изучались возможности усиления радиационного поражения злокачественных клеток путем создания кратковременной гипергликемии с понижением рН опухоли с 6,7 до 5,4 [1].

Наиболее распространенным классом химических радиомодификаторов на первых этапах стали

электронакцепторные соединения, среди которых наиболее высокую активность в качестве радиосенсибилизаторов в опытах *in vivo* и на биологических моделях продемонстрировали соединения метронидазола. Клинические испытания показали их эффективность при общепринятых способах введения в лечении рака легкого и пищевода, опухолей головы и шеи, мочевого пузыря и шейки матки [2, 3]. Создание новых цитостатиков, разработка принципов комбинированной химиотерапии с цикловым введением препаратов и понимание фундаментальных основ биологии популяции опухолевых клеток привели к новой волне использования противоопухолевых препаратов в лучевой терапии. Однако общетоксические эффекты цитостатиков, вводимых парентерально, оказались достаточно сильными. Это и стало лимитирующим моментом как при самостоятельном их использовании, так и препятствием на пути совместного применения с ионизирующим излучением. Так, при химиолучевом лечении рака шейки матки с включением в схему 5-фторурацила и митомицина С тяжелые гематологические осложнения наблюдались у 5 %, а диспепсии – у 4 % больных [4].

С получением положительного эффекта от радиосенсибилизаторов в монорежиме возникло желание усилить их действие за счет одновременного использования нескольких препаратов или физических факторов. Были предложены комплексные программы химиолучевого лечения с вариантами полирадиомодификации распространенного рака шейки матки. До проведения и/или в процессе сочетанной лучевой терапии, осуществляемой в режиме нетрадиционного фракционирования дозы, вводился 5-фторурацил, дополненный цисплатиной или метотрексатом в сочетании с ультравысокочастотной гипертермией [4–6]. В ряде проспективных рандомизированных исследований была уточнена роль системной химиотерапии в сочетании с лучевым воздействием при раке прямой кишки. В них была утверждена методика с применением 5-фторурацила и прояснен вопрос о его дозировках.

Первое из указанных исследований, результаты которого были опубликованы в 1985 г., посвящено гастроинтестинальным опухолям. Пациентов с раком прямой кишки II и III стадии лечили хирургическим методом с послеоперационным облучением в дозе 40 или 48 Гр или с послеоперационной химиотерапией 5-фторурацилом и метил-ломустин, а также сочетанным химиолучевым методом. Для последней ситуации было зафиксировано статистически значимое повышение пятилетней выживаемости по сравнению с исключительно хирургическим лечением [7].

В исследовании, проведенном в 1990 г. Северо-центральной группой противораковой терапии (США) пациенты со II и III стадиями колоректального рака получали либо послеоперационную лучевую терапию (45–50,4 Гр), либо ее сочетание с химиотерапией (5-фторурацил и метил-ломустин). При сравнении

результатов сочетанной химиолучевой терапии и лучевой терапии оказалось, что местные рецидивы в первой группе отсутствовали в 86,5 %, а во второй – только в 38 % случаев. Безрецидивная выживаемость при химиолучевом воздействии возрастала с 38 до 58 %, а пятилетняя общая выживаемость – с 48 до 58 % [8]. В результате этих рандомизированных многоцентровых исследований конференция по консенсусу Национального ракового института (США) в заявлении, опубликованном в 1990 г., рекомендовала рассматривать методику сочетанной химиолучевой терапии как стандарт послеоперационного адъювантного лечения больных раком прямой кишки II и III стадии [9, 10].

К настоящему времени взаимодействие лучевой и химиотерапии изучено довольно детально. Оно реализуется на клеточном и молекулярном уровнях, при этом суммарный эффект становится больше, чем «арифметическая» сумма эффектов каждого метода в отдельности. Суть взаимоусиления состоит в увеличении параметра альфа линейно-квадратичной модели, то есть изменении формы кривой выживаемости клеток. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение за счет нарушения механизмов репарации ДНК, синхронизации фаз клеточного цикла с уменьшением числа опухолевых элементов в фазе покоя и за счет способности убивать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии.

Совместное применение химио- и лучевой терапии, как правило, приводит к повышению общей выживаемости пациентов при лечении образований, чувствительных к облучению. Однако увеличение выживаемости здесь главным образом становится следствием улучшения локо-регионарного контроля, а не за счет снижения риска отдаленного метастазирования. Во всех ранних исследованиях, посвященных этому вопросу, величину терапевтического коэффициента (относительно токсического действия) оценивали приблизительно или не принимали во внимание [11]. Было, например, продемонстрировано, что послеоперационная лучевая и химиотерапия снижали частоту локо-регионарных рецидивов по сравнению с изолированной химиотерапией при раке прямой кишки стадий B и C по Dukes в течение пяти лет с 13 до 8 % [12]. В целом, во всех подобных работах регистрировалось усиление ранней токсичности. Данные о частоте поздней токсичности в большинстве случаев отсутствовали, но в нескольких сообщениях все же отмечалось увеличение и этого показателя [11].

Существует ряд публикаций, позволяющих провести более детальный анализ преимуществ и недостатков химиолучевого лечения при различных локализациях опухолей, а также оценить терапевтический выигрыш и частоту ранней и поздней токсичности. Одна из них посвящена III фазе клинических испытаний неоадъювантного лечения рака прямой кишки капецитабином и 5-фторурацилом плюс облучение с оксалиплатином

или без него. 1608 пациентам с опухолями на II или III стадии после предоперационной лучевой терапии случайным образом назначали одну из четырех схем химиотерапии по формуле 2×2: 5-фторурацил или капецитабин с оксалиплатином или без него. Непрерывная инфузия 5-фторурацила дала результаты аналогичные таковым при пероральном приеме капецитабина в сочетании с лучевой терапией. Согласно этому испытанию капецитабин может считаться стандартом для неоадьювантного лечения рака прямой кишки. Оксалиплатин не улучшал локо-регионарный контроль заболевания и общую выживаемость для какой-либо группы пациентов, но увеличивал токсичность терапии [13].

Однако оксалиплатин относится к стандартам лечения колоректального рака не только при его метастазировании, но и в качестве компонента адьювантной терапии. При других злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта, таких как рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей, эффективность нынешних химиотерапевтических методов, к сожалению, чаще всего низка. Многие клинические испытания еще продолжаются, другие планируются. Тем не менее уже первые работы в этом направлении продемонстрировали многообещающие результаты, особенно для комбинации гемцитабина и оксалиплатина по двухдневному графику приема при прогрессирующем раке поджелудочной железы [14].

Немецкое исследование CAO/ARO/AIO-04 показало значительную пользу в отношении трехлетней выживаемости без признаков заболевания при добавлении оксалиплатина к стандартной предоперационной химиолучевой терапии больным местнораспространенным раком прямой кишки. Характеристики пациентов и опухолей, нежелательные явления, интенсивность доз, а также данные о выживаемости и рецидивах были проанализированы в трех возрастных группах (до 60, 60–70 и более 70 лет) у 1232 человек. После 50-месячного наблюдения среди пациентов в возрасте до 60 лет в группе леченных оксалиплатином в добавление к химиолучевой терапии на основе 5-фторурацила и адьювантной химиотерапии наблюдалось значительное преимущество в отношении местных и системных рецидивов, безрецидивной и общей выживаемости. Добавление оксалиплатина значительно увеличивало безрецидивную и общую выживаемость более молодых пациентов с распространенным раком прямой кишки. У пациентов в возрасте 70 лет и более эффекта от добавления оксалиплатина к лучевой терапии не зарегистрировано [15]. Введение оксалиплатина в неоадьювантную химиолучевую терапию на основе фторурацила и в адьювантное лечение значительно улучшили выживаемость без заболевания пациентов с раком прямой кишки категории T₃₋₄ или с региональными метастазами (N₁₋₂). Схема, установленная упомянутым исследованием CAO/ARO/AIO-04, может

считаться новым вариантом лечения местно-распространенного рака прямой кишки [16].

Многообещающие работы ведутся в области применения радиосенсибилизирующих агентов во время лучевой терапии при метастазирующих новообразованиях. Т.Н. van Dijk et al. [17] описали схему лечения пациентов с первичным метастазирующим раком прямой кишки, которые получали облучение (5×5 Гр), затем внутривенно бевацизумаб (7,5 мг/кг один раз в день) и оксалиплатин (130 мг/м² один раз в день) и перорально капецитабин (1000 мг/м² дважды в день), до шести циклов. Операция выполнялась через 6–8 недель после последнего введения бевацизумаба. У 42 из 50 включенных в исследование пациентов были метастазы в печени, у 5 – в легких и у 3 – в печени и легких. Радикальное хирургическое вмешательство оказалось возможным в 36 случаях. Общая двухлетняя выживаемость составила 80 %. Частота рецидивов через два года достигла 64 %. Токсические эффекты были переносимыми. Смертей, связанных с лечением, не зарегистрировано. Авторы заключили, что метод, включающий радикальное хирургическое удаление всех очагов опухоли после короткого курса лучевой терапии и комбинированная терапия бевацизумаб-капецитабин-оксалиплатином, может считаться потенциально излечивающим подходом при первичном метастазирующем раке данной локализации.

К наиболее широко и давно используемым препаратам для химиолучевой терапии плоскоклеточного рака относится цисплатин. Его терапевтический эффект подтверждается, как тестом локо-регионального контроля (отношение шансов 0,61, $p < 0,0001$), так и уменьшением частоты поздних рецидивов (отношение шансов 0,57, $p < 0,0001$). Однако радиосенсибилизирующие производные платины хотя и способствуют существенному увеличению выживаемости пациентов, часто вызывают эзофагиты, нейтропению и анемию [11].

В больнице Сринагаринда (Таиланд) был проведен комплексный анализ ответа на лечение местно-распространенного рака шейки матки и острой токсичности при химиолучевой терапии с цисплатином. 140 пациенток старше 60 лет с подтвержденной биопсией и ранее нелеченной инвазивной карциномой шейки матки, стадия IB2–IVA по FIGO, были случайным образом разделены на две группы по 70 человек для еженедельного приема цисплатина в дозе 40 и 20 мг/м² одновременно с лучевой терапией в течение шести циклов. В 80 % случаев был диагностирован плоскоклеточный рак, около половины наблюдений отнесены к стадии IIIB по FIGO. Все пациентки завершили шесть циклов еженедельного приема цисплатина. Полный ответ был получен в 98,6 и 97,1 % наблюдений, соответственно (т.е., без существенной разницы). Чаще всего регистрировалась гематологическая и желудочно-кишечная токсичность. Острая токсичность в первой группе была значительно выше, чем во второй:

лейкопения 1–2-й степени – 14,8 и 6,4 %, нейтропения 1–2-й степени – 9,3 и 2,6 %, диарея 2-й степени – 2,4 и 0,7 %, сенсорная нейропатия 1-й степени – 4,5 и 1,2 %, соответственно. Было собрано достаточно данных, чтобы подтвердить вывод о том, что одновременная химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² дает хорошие результаты. При снижении дозы препарата до 20 мг/м² реакция на лечение все еще была сравнима со стандартной, но острая токсичность уменьшалась. Однако полученных данных из-за ограниченного периода наблюдения оказалось недостаточно для оценки долгосрочных результатов лечения и поздней токсичности препарата [18].

Интенсивное использование наночастиц золота (AuNP) в нейробиологии вселило надежду на их быстрое внедрение в клиническую практику, учитывая высокую клеточную специфичность и низкую токсичность. Несмотря на всеобщий энтузиазм, эти разработки находятся на ранней стадии. А. Spinelli et al. [19] в 2018 г. в эксперименте на мышах показали, что наночастицы золота, покрытые полиэтиленгликолем, однократно введенные в большую цистерну IV желудочка мозга, сохранялись у животных в течение нескольких недель. Наночастицы были мечены флюорохромом (Cy5.5-AuNP), что позволило при помощи иммунофлуоресценции и электронной микроскопии доказать, что они проникали в паренхиму мозга, фиксируясь преимущественно в нейронах, а также клетках микроглии.

Результаты этого исследования показывают, что интрацистернальный путь доставки золотых частиц может применяться для переноса терапевтических или диагностических средств внутрь мозга с помощью хирургической процедуры. Кроме того, этот феномен можно использовать для лучевой терапии, увеличивая эффективность агента по уничтожению опухолевых клеток в мозге. Cy5.5-AuNP очень стабильны в центральной нервной системе, вероятно, из-за устойчивости к клеточному метаболизму и эффективно поглощаются нейронами, концентрируясь в их внутриклеточных компартментах. Поэтому AuNP могут быть использованы в лучевой терапии: они накапливаются в опухолях мозга и должны повышать эффективность лучевого воздействия [19].

Большой интерес также представляет работа С. Hwang et al. [20], целью которой был анализ характеристик наночастиц золота, гадолиния, йода и оксида железа в плане увеличения эффективности мегавольтового рентгеновского излучения низкой и высокой энергии, полученного от медицинского линейного ускорителя с использованием метода Монте-Карло.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение радиосенсибилизирующих агентов при лучевой терапии опухолей любой локализации является важной и до конца нерешенной задачей. Несмотря на обилие применяемых лекарственных агентов и способов их

введения актуальной остается проблема острой и хронической токсичности, снижающей качество жизни пациентов и показатели пятилетней выживаемости. В перспективе, вероятно, должны появиться препараты, специально созданные для радиосенсибилизации злокачественных новообразований. Скорее всего совершенствование пойдет по пути создания группы соединений, проникающих в опухолевую клетку, активируемых ионизирующим излучением и блокирующих репарацию опухолевой ДНК. Такие соединения, вводимые системно, должны быть низкотоксичными и не ограничивать возможности лучевой терапии. С другой стороны, вероятен и путь создания препаратов для местного размещения в непосредственной близости от опухоли или в опухолевых клетках, содержащих в своем составе тяжелые элементы, что позволит генерировать вторичное низкоэнергетическое излучение, повреждающее клеточные элементы злокачественного новообразования.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Информация об участии авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВИА, ОСП, ПАК.

Сбор и обработка материала – ОСП, ПАК, ААШ, ВПК, ПГК.

Написание текста – ОСП.

Редактирование – ВИА, ПАК.

Литература / References

1. Ульяненко С.Е., Политюкова Н.А. Радиомодифицирующий эффект гипергликемии, зависимость от дозы глюкозы и объема опухоли. *Медицинская радиология*. 1991;1:21–3. [Ulyanenko SE, Polityukova NA. Radimodifying effect of hyperglycemia, glucose and tumor dose dependence. *Medical Radiology*. 1991;1:21–3 (In Russ).]
2. Муфазалов Ф.Ф., Набуиллина М.К., Лоскутов Л.А. Использование метронидазола в лучевой терапии рака мочевого пузыря. *Медицинская радиология*. 1992;3–4:21–3. [Mufazalov FF, Nabuillina MK, Loskutov LA. The use of metronidazole in radiation therapy for bladder cancer. *Medical Radiology*. 1992; 3–4:21–3 (In Russ).]
3. Bleehen MN. Lung cancer – still a long road ahead. *Brit J Cancer*. 1990;61:493–4.
4. Cole D.J., Jones A.C. The treatment of locally advanced carcinoma of the cervix with radiation, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Brit J Cancer*. 1993;66:52.
5. Micksche M. Interferon-ein neues therapeutisches prinzip. *Wien Med Wochens Chr*. 1993;143(16–17):408–12.
6. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. *Практическая онкология*. 2002;3(3):200–10. [Maksimov SYa, Guseinov KD. Combined treatment for cervical cancer. *Practical Oncology*. 2002;3(3):200–10 (In Russ).]
7. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *New Engl J Med*. 1985;312:1465–72.
8. Krook JE, Moerretel CG, Gunderson L.L., Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *New Engl J Med*. 1991;324:709–15.

9. National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264:1444–50.
10. Дворниченко В.В., Афанасьев С.Г., Шелехов А.В., Москвина Н.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки: обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;1:72–7. [Dvornichenko VV, Afanasyev SG, Shelekhov AV, Moskvina NA. Radiation therapy in combination therapy for rectal cancer: A literature review. *Siberian Journal of Oncology*. 2009;1:72–7 (In Russ).]
11. Основы клинической радиобиологии. Под ред. М.С. Джойнера, О. Дж. ван дер Когеля / пер. с англ. М.: Лаборатория знаний, 2014. [Joiner M, van der Kogel A, eds. *Basic Clinical Radiobiology*. Moscow: Laboratoriya Znaniy; 2014 (In Russ).]
12. Wolmark N., Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(5):388–96.
13. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine plus radiation with or without Oxaliplatin in rectal cancer patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11):djv248. doi: 10.1093/jnci/djv248.
14. Louafi S, Mansourbakht T, Bonyhay L, Taïeb J. Oxaliplatine en oncologie digestive en dehors du cancer colorectal [Oxaliplatin in gastro-intestinal tract cancer except colorectal cancer]. *Bull Cancer*. 2006;93(Suppl 1):S23–33.
15. Hofheinz RD, Arnold D, Fokas E, Kaufmann M, Hothorn T, Folprecht G, et al. German Rectal Cancer Study Group. Impact of age on the efficacy of oxaliplatin in the preoperative chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy of rectal cancer: A post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1793–9.
16. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): Final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):979–89.
17. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, Beets GL, Gelderblom AJ, de Jong KP, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1762–9.
18. Punushapai U, Yuenyao P, Chumworathayi B, Luanratanakorn S, Udomthavornsuk B. Weekly cisplatin 20 mg/m² in patients with carcinoma of cervix receiving pelvic radiotherapy at Srinagarind Hospital: A randomized controlled trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(1):201–7.
19. Spinelli A, Girelli M, Arosio D, Polito L, Podini P, Martino G, et al. Intracisternal delivery of PEG-coated gold nanoparticles results in high brain penetrance and long-lasting stability. *J Nanobiotechnology*. 2019;17(1):49. doi: 10.1186/s12951-019-0481-3
20. Hwang C, Kim JM, Kim J. Influence of concentration, nanoparticle size, beam energy, and material on dose enhancement in radiation therapy. *J Radiat Res*. 2017;58(4):405–11.