

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЙОДА ПРИ ПОМОЩИ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФОТОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

А. А. Липенгольц<sup>1,2,3</sup>✉, Ю. А. Будаева<sup>2,3</sup>, М. Блайкнер<sup>4</sup>, А. А. Черепанов<sup>1</sup>, М. А. Меньков<sup>1</sup>, В. Н. Кулаков<sup>2</sup>, Е. Ю. Григорьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва

<sup>2</sup> Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва

<sup>3</sup> Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

<sup>4</sup> Австрийский технологический институт, Вена, Австрия

Количественное определение *in vivo* дозоповышающих агентов, то есть элементов с  $Z > 52$ , при фотон-захватной терапии (ФЗТ) необходимо для внедрения метода в клиническую практику. Проведено исследование возможности количественного определения йода ( $Z = 53$ ) в тканеэквивалентном объекте (полиэтиленовом фантоме) при помощи рентгеновской компьютерной томографии (КТ). Показано, что зависимость значений рентгеноплотности водных растворов йода на томограммах фантома от концентрации йода носит линейный характер в диапазоне концентраций йода от 0,5 до 50 мг/мл. Характеристики предлагаемого метода количественного определения йода при помощи КТ соответствуют потребностям ФЗТ. Отклонение измеренного по томограммам содержания йода в растворах от их истинных значений не превышает 5 % в диапазоне концентраций йода от 10 до 50 мг/мл. Для растворов с концентрацией йода менее 5 мг/мл отклонение достигает 80 %. Однако и этот результат является приемлемым для ФЗТ, так как для концентраций йода менее 5 мг/мл неопределенность величиной в 80 % в измерении концентрации йода приводит к неопределенности определения величины поглощенной дозы не более чем в 2,8 %. Изменение спектра рентгеновского излучения в тканеэквивалентном объекте не оказывает существенного влияния на характеристики предлагаемого метода. Сравнение градуировочных кривых, построенных для растворов, расположенных около поверхности объекта и в его глубине, показало, что разница между определяемыми по ним значениями концентрации йода не превышает 2 %.

**Ключевые слова:** фотон-захватная терапия, компьютерная томография, йод, количественное определение, дозиметрия

✉ Для корреспонденции: Липенгольц Алексей Андреевич  
Каширское шоссе, д. 24, г. Москва, 115478; lipengolts@mail.ru

Статья получена: 01.12.2016 Статья принята в печать: 06.12.2016

## IODINE QUANTIFICATION WITH COMPUTED TOMOGRAPHY FOR THE PURPOSE OF DOSE ASSESSMENT IN CONTRAST ENHANCED RADIOTHERAPY

Lipengolts AA<sup>1,2,3</sup>✉, Budaeva JA<sup>2,3</sup>, Blaickner M<sup>4</sup>, Cherepanov AA<sup>1</sup>, Menkov MA<sup>1</sup>, Kulakov VN<sup>2</sup>, Grigorieva EYu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A. I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria, Russia

*In vivo* quantitative determination of high-Z elements such as iodine gadolinium, gold, etc. is an important issue for contrast enhanced radiotherapy (CERT) that aggravates its clinical implementation. X-ray computed tomography (CT) could be a reliable, convenient and universal method for this task. The aim of this study was to demonstrate the feasibility of iodine quantification with CT in a tissue equivalent phantom, meeting the demands for CERT. The results show a linear relationship between iodine concentration and radiopacity on tomographic images expressed in Hounsfield units (HU) over an iodine concentration range of 0.5–50 mg/ml. Furthermore, iodine quantification with CT proved to be suitable for CERT since the deviation between CT-derived and actual iodine concentration does not exceed 5 % in the concentration range of 10–50 mg/ml. More significant deviations were observed for concentrations below 5 mg/ml with up to 80 %, which is still acceptable for CERT since the corresponding error for the absorbed dose in that range is less than 2.8 %. X-ray beam hardening within the tissue equivalent object does not significantly influence the accuracy of iodine quantification. The placement of iodine water solutions at the surface or in the centre of a visualized object during iodine quantification leads to a less than 2 % change in the determined iodine concentration.

**Keywords:** contrast enhanced radiotherapy, computed tomography, iodine, quantification, dosimetry

✉ Correspondence should be addressed: Alexey Lipengolts  
Kashirskoe shosse, d. 24, Moscow, Russia, 115478; lipengolts@mail.ru

Received: 01.12.2016 Accepted: 06.12.2016

Эффективность и перспективность фотон-захватной терапии (ФЗТ) в лечении злокачественных опухолей, особенно опухолей мозга, показана во многих российских и зарубежных исследованиях [1–5]. Данный метод основан на преимущественном поглощении внешнего рентгеновского излучения ортовольтового диапазона (от 30 до 300 кэВ) дозоповышающими агентами (ДПА), локализованными в опухоли: это приводит к увеличению поглощаемой опухолью дозы излучения. ДПА в ФЗТ являются химические элементы с порядковым номером  $Z > 52$ , которые обладают большей поглощающей способностью по сравнению с химическими элементами, составляющими биологические мягкие ткани (Н, С, О, N и др.) [6].

Первые клинические испытания фазы I ФЗТ опухолей мозга были проведены в США на модифицированном компьютерном томографе в 1990-х гг. [2]. В настоящее время такие испытания проводят во Франции в Европейском центре синхротронного излучения [7]. Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в этих исследованиях, ФЗТ может так и остаться на этапе клинических испытаний фазы I и не перейти к следующим фазам, если не будет решена проблема получения количественных данных о распределении ДПА в опухоли и окружающих ее тканях до и во время сеанса облучения. Дело в том, что величина поглощенной дозы при ФЗТ определяется величиной концентрации ДПА в мишени и в зависимости от нее может увеличиваться в 1,5–5 раз по сравнению с дозой, поглощенной такой же, но не содержащей ДПА мишенью [8–12]. В связи с этим планирование облучения и контроль величины доставленной поглощенной дозы в ткани пациента, необходимые для продолжения клинических испытаний, невозможны без разработки метода получения количественных данных о содержании ДПА в опухолевых и здоровых тканях.

Планирование облучения в обоих упомянутых исследованиях осуществлялось без учета нахождения в мишени ДПА; режим и длительность облучения определяли исходя лишь из взаимодействия рентгеновского излучения с мягкими тканями, без учета дополнительного энерговыделения на атомах ДПА. Поэтому режим облучения в данных исследованиях был фракционированным, аналогичным для традиционной дистанционной лучевой терапии. Оценка увеличения поглощенной дозы за счет взаимодействия с ДПА производилась лишь позднее: на этапе анализа полученных результатов, с использованием усредненных по всем пациентам данных рентгеновской компьютерной томографии (КТ), полученных на этапе подготовки исследования. При расчете величины поглощенной дозы распределение ДПА в мишени вынужденно считалось однородным. Определение параметров оценки содержания ДПА, а также их влияния на итоговую величину поглощенной опухолью дозы в данных исследованиях не проводилось. Очевидно, что достоверное количественное определение ДПА в тканях пациента *in vivo* является основополагающим фактором эффективного и безопасного применения ФЗТ в лечении злокачественных опухолей.

КТ является наиболее вероятным методом количественного определения ДПА при ФЗТ. КТ и ФЗТ основаны на одних и тех же физических принципах, а именно: на поглощении рентгеновского излучения в веществе. КТ широко применяется в клинической практике и является одним из основных методов медицинской визуализации. Принципиальная возможность количественного определения ДПА с помощью КТ очевидна, исходя из физических основ КТ, и была экспериментально подтверждена рядом

исследователей [13–15]. Однако метрологические характеристики метода количественного определения ДПА при помощи КТ до сих пор остаются неисследованными.

Целью данной работы являлись демонстрация принципиальной возможности определения йода в тканеэквивалентном фантоме при помощи КТ, оценка различных характеристик метода, а также оценка влияния на них значения напряжения рентгеновской трубки КТ-сканера и изменения рентгеновского полихроматического спектра в толще тканеэквивалентного фантома, вызванного неодинаковым ослаблением его компонент.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании был использован специально изготовленный прямоугольный полиэтиленовый фантом размером  $134 \times 134 \times 63$  мм. В нем были проделаны два перпендикулярных ряда отверстий от поверхности к центру (вглубь) для размещения микропробирок объемом 250 мкл с водными растворами йода, имевшими концентрацию йода от 0,5 до 50 мг/мл (рис. 1). В качестве йодсодержащего вещества использовался йопромид в форме лекарственного средства «Ультравист-370» (Bayer Schering Pharma AG, Германия). Приготовление йодсодержащих растворов осуществлялось путем разбавления исходного раствора «Ультрависта-370», содержавшего 370 мг/мл йода, при помощи автоматических дозаторов. Визуализация фантома с микропробирками осуществлялась на томографе Siemens Biograph 40 (Siemens, Германия). Сканирование проводилось при напряжениях рентгеновской трубки КТ-сканера 80, 100, 120 и 140 кВ и токе трубки 200 мА. Реконструкция изображений осуществлялась с помощью программного ядра V30f стандартного программного обеспечения томографа. Количественный анализ томограмм в стандартном формате DICOM проводился при помощи программы ImageJ (National Institutes of Health, США). Измерение средних значений рентгеновской плотности (в единицах Хаунсфилда, HU) йодсодержащих растворов, а также величин стандартного отклонения осуществлялось встроенными средствами программы ImageJ. Линейная аппроксимация полученных средних значений осуществлялась в программной среде R (R Foundation).

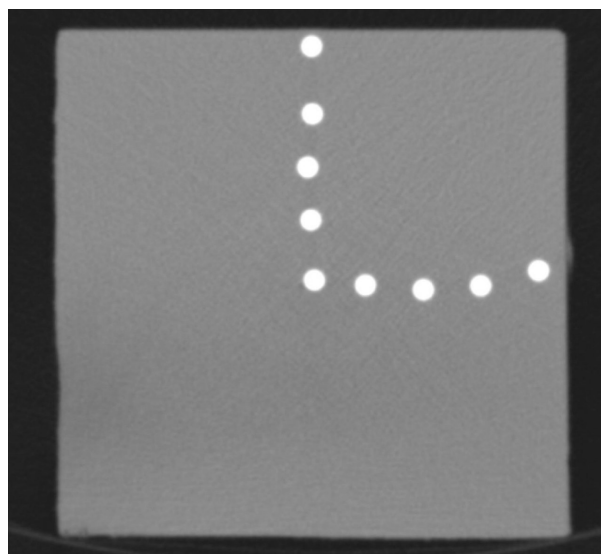


Рис. 1. Пример томограммы полиэтиленового фантома с микропробирками, содержащими водный раствор йода с концентрацией 35 мг/мл. Сканирование произведено при напряжении 80 кВ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зависимость значений рентгеноплотности водных растворов йода от его концентрации в них приведена на рис. 2. Зависимость носит линейный характер ( $R^2 = 0,998$ ) во всем диапазоне исследованных концентраций — от 0,5 до 50 мг/мл. По полученным экспериментальным точкам были построены градуировочные кривые. Отклонение рассчитанных по градуировочным кривым значений концентрации йода для исследуемых растворов йода приведены в таблице. В диапазоне концентраций от 10 до 50 мг/мл отклонение не превышало 5 %. Для концентрации 5 мг/мл отклонение составило 5–10 %. Наибольшее отклонение (до 80 %) наблюдалось для растворов с концентрацией йода менее 1 мг/мл. Наблюдалось незначительное изменение величины рентгеноплотности в НУ в зависимости от местоположения микропробирки с раствором в фантоме. Градуировочные кривые, построенные для растворов, располагавшихся около поверхности, систематически оказались ниже градуировочных кривых, построенных для растворов, располагавшихся в центре (в глубине) фантома. Однако различие между расчетными концентрациями одного и того же раствора по этим градуировочным кривым не превысило 2 % для всех использованных напряжений КТ-сканера.

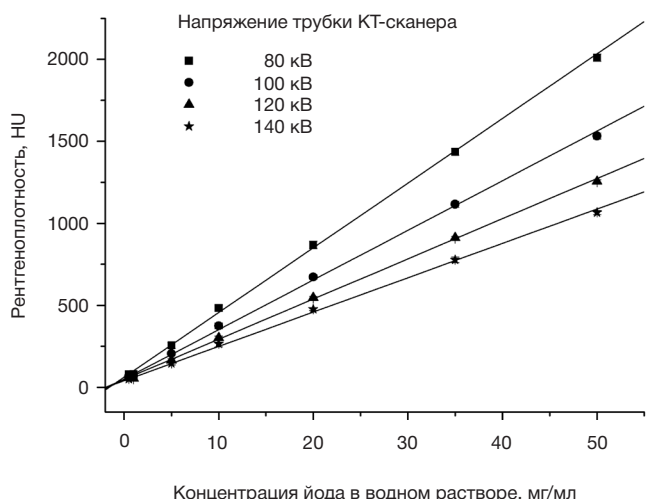


Рис. 2. Градуировочные кривые зависимости значений рентгеноплотности (в единицах Хаунсилда, НУ) от концентрации йода для напряжений на трубке КТ-сканера 80, 100, 120 и 140 кВ для растворов, расположенных в глубине фантома

Измеренные при помощи рентгеновской компьютерной томографии значения концентрации йода в водных растворах и их отклонения от истинных значений при разных напряжениях трубки КТ-сканера

Истинная концентрация йода в водном растворе, мг/мл	Напряжение трубки КТ-сканера							
	80 кВ		100 кВ		120 кВ		140 кВ	
	Измеренная при помощи КТ концентрация йода в растворе (мг/мл) и ее отличие от истинной концентрации (%)							
	мг/мл	%	мг/мл	%	мг/мл	%	мг/мл	%
0,50 ± 0,01	0,11 ± 0,08	77,1	0,18 ± 0,13	63,3	0,28 ± 0,2	43,9	0,13 ± 0,09	74,8
1,00 ± 0,02	0,18 ± 0,07	81,9	0,39 ± 0,16	60,8	0,10 ± 0,15	89,8	0,63 ± 0,25	37,5
5,0 ± 0,1	4,7 ± 0,2	7,1	4,80 ± 0,2	3,8	4,7 ± 0,2	6,9	4,7 ± 0,2	5,5
10,0 ± 0,2	10,50 ± 0,2	5,0	10,5 ± 0,2	4,7	10,3 ± 0,2	2,5	10,5 ± 0,2	4,9
20,0 ± 0,4	20,4 ± 0,3	1,8	20,4 ± 0,3	2,2	20,3 ± 0,3	1,4	20,7 ± 0,3	3,4
35,0 ± 0,6	34,9 ± 0,4	0,4	35,3 ± 0,4	0,7	35,2 ± 0,4	0,7	35,2 ± 0,4	0,6
50,0 ± 0,9	49,6 ± 0,4	0,8	49,2 ± 0,4	1,6	49,3 ± 0,4	1,3	49,1 ± 0,4	1,7

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Впервые проведено исследование количественного определения ДПА на клиническом компьютерном томографе с оценкой характеристик предлагаемого метода, необходимого для фотон-захватной терапии. Была исследована зависимость значений рентгеноплотности водных растворов йода от напряжения на рентгеновской трубке КТ-сканера во время измерения и от местоположения пробирок с растворами (расстояния от поверхности) в тканезквивалентном фантоме. Зависимость значений рентгеноплотности водных растворов йода от его концентрации носит линейный характер в диапазоне концентраций 0,5–50 мг/мл для всех использованных значений напряжения трубки КТ-сканера. Как и ожидалось, для напряжения 80 кВ наблюдается большая чувствительность количественного определения йода, чем для напряжений 100, 120 и 140 кВ. Однако наблюдаемая разница в чувствительности не принципиальна для ФЗТ и не влияет на точность количественного определения ДПА с помощью КТ (таблица), на которую в большей степени влияет разброс НУ в области проведения анализа. По этой причине выбор оптимального напряжения для количественного определения ДПА может быть сделан исходя из других, более важных требований ФЗТ [6, 16].

Несмотря на существенное отклонение измеренных значений концентраций йода от истинных значений в диапазоне концентраций от 0,5 до 5 мг/мл (до 80 %), следует отметить, что при планировании и оценке поглощенных доз в ФЗТ для этих концентраций такое отклонение приемлемо. Как нами было показано ранее [16], увеличение поглощенной дозы при ФЗТ зависит от концентрации ДПА, и данная зависимость может быть описана линейным законом ( $R^2 = 0,99764$ ). По этой причине для вычисления поглощенной дозы при ФЗТ имеет значение абсолютная, а не относительная величина погрешности количественного определения ДПА. Наблюдаемая неопределенность в 80 % для концентраций 1 мг/мл соответствует абсолютной погрешности в 0,8 мг/мл, что, в свою очередь, приводит к относительному изменению поглощенной дозы при ФЗТ не более чем на 2,8 %. Такая ошибка при определении величины поглощенной дозы является приемлемой в лучевой терапии.

Таким образом, предлагаемый метод количественного определения йода при помощи КТ позволяет использовать получаемые количественные данные о распределении ДПА для планирования облучения и контроля поглощенной дозы в ФЗТ. Точность количественного определения ДПА

при помощи КТ, вероятно, может быть улучшена путем разработки специализированных алгоритмов реконструкции изображений, нацеленных на получение изображений с меньшим контрастом и резкостью, но при этом и меньшим разбросом НУ для однородного рентгеноплотного объекта. Степень ужесточения спектра рентгеновского излучения в исследованном объекте существенно не влияет на количественное определение йода. При количественном относительном определении ДПА при помощи КТ *in vivo* возможно расположение образцов сравнения в непосредственной близости с пациентом и не требует создания и размещения дополнительного антропоморфного фантома для градуировки.

## ВЫВОДЫ

Экспериментально подтверждена принципиальная возможность количественного определения йода при помощи КТ в тканезквивалентном фантоме. Метод показал себя достаточно надежным, пригодным для планирования и дозиметрического сопровождения ФЗТ. Метод обладает стабильными характеристиками в широком для ФЗТ диапазоне напряжений трубки КТ-сканера и концентраций ДПА, а также для исследования различных по протяженности и форме объектов. КТ является наиболее универсальным для ФЗТ методом количественного определения широкого спектра ДПА.

## Литература

1. Norman A, Ingram M, Skillen RG, Freshwater DB, Iwamoto KS, Solberg T. X-ray phototherapy for canine brain masses. *Radiat Oncol Investig.* 1997; 5 (1): 8–14.
2. Rose JH, Norman A, Ingram M, Aoki C, Solberg T, Mesa A. First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45 (5): 1127–32.
3. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol.* 2004; 49 (4904): N309–15.
4. Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice. *Nanomedicine (Lond).* 2013; 8 (10): 1601–9. DOI: 10.2217/nnm.12.165.
5. Lipengolts AA, Cherepanov AA, Kulakov VN, Grigorieva EY, Sheino IN, Klimanov VA. Antitumor efficacy of extracellular complexes with gadolinium in Binary Radiotherapy. *Appl Radiat Isot.* 2015 Dec 1; 106: 233–6. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.07.051.
6. Кулаков В. Н., Липенгольц А. А., Григорьева Е. Ю., Шимановский Н. Л. Препараты для дистанционной бинарной лучевой терапии и их применение при злокачественных новообразованиях (обзор). *Хим.-фарм. журнал.* 2016; 50 (6): 19–25.
7. Adam J, Vautrin M, Obeid L, Tessier A, Prezado Y, Renier M, et al. Contrast-enhanced Synchrotron Stereotactic Radiotherapy Clinical Trials from a Medical Physicist Point of View. *Int J Radiat Oncol.* 2014; 90 (1): S16–7.
8. Solberg TD, Iwamoto KS, Norman A. Calculation of radiation dose enhancement factors for dose enhancement therapy of brain tumours. *Phys Med Biol.* 1992 Feb; 37 (2): 439–43.
9. Cho SH. Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study. *Phys Med Biol.* 2005; 50 (15): N163–73. DOI: 10.1088/0031-9155/50/15/N01.
10. Roeske JC, Nunez L, Hoggarth M, Labay E, Weichselbaum RR. Characterization of the Theoretical Radiation Dose Enhancement from Nanoparticles. *Technol Cancer Res Treat.* 2007; 6 (5): 395–401.
11. Verhaegen F, Reniers B, Deblois F, Devic S, Seuntjens J, Hristov D. Dosimetric and microdosimetric study of contrast-enhanced radiotherapy with kilovolt x-rays. *Phys Med Biol.* 2005; 50 (15): 3555–69. DOI: 10.1088/0031-9155/50/15/005.
12. Robar JL, Riccio SA, Martin MA. Tumour dose enhancement using modified megavoltage photon beams and contrast media. *Phys Med Biol.* 2002; 47 (14): 2433–49.
13. Hainfeld JF, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN, Adams DJ, Smilowitz HM. Micro-CT enables microlocalisation and quantification of Her2-targeted gold nanoparticles within tumour regions. *Br J Radiol.* 2011; 84 (1002): 526–33. DOI: 10.1259/bjr/42612922.
14. Rousseau J, Boudou C, Estève F, Elleaume H. Convection-Enhanced Delivery of an Iodine Tracer Into Rat Brain for Synchrotron Stereotactic Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68 (3): 943–51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.065.
15. Le Duc G, Corde S, Charvet A-M, Elleaume H, Farion R, Le Bas J-F, et al. In Vivo Measurement of Gadolinium Concentration in a Rat Glioma Model by Monochromatic Quantitative Computed Tomography. *Invest Radiol.* 2004; 39 (7): 385–93.
16. Черепанов А. А., Липенгольц А. А., Воробьева Е. С., Кулаков В. Н., Климанов В. А., Григорьева Е. Ю. Исследование увеличения энерговыделения в среде за счет присутствия тяжелого элемента с использованием дозиметра Фрике. *Медицинская физика.* 2016; 72 (4): 38–41.

## References

1. Norman A, Ingram M, Skillen RG, Freshwater DB, Iwamoto KS, Solberg T. X-ray phototherapy for canine brain masses. *Radiat Oncol Investig.* 1997; 5 (1): 8–14.
2. Rose JH, Norman A, Ingram M, Aoki C, Solberg T, Mesa A. First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45 (5): 1127–32.
3. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol.* 2004; 49 (4904): N309–15.
4. Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice. *Nanomedicine (Lond).* 2013; 8 (10): 1601–9. DOI: 10.2217/nnm.12.165.
5. Lipengolts AA, Cherepanov AA, Kulakov VN, Grigorieva EY, Sheino IN, Klimanov VA. Antitumor efficacy of extracellular complexes with gadolinium in Binary Radiotherapy. *Appl Radiat Isot.* 2015 Dec 1; 106: 233–6. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.07.051.
6. Kulakov VN, Lipengolts AA, Grigorieva EYu, Shimanovskii NL. [Pharmaceuticals for Binary Radiotherapy and Their Use for the Treatment of Malignancies (A Review)]. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2016; 50 (6): 19–25. Russian.
7. Adam J, Vautrin M, Obeid L, Tessier A, Prezado Y, Renier M, et al. Contrast-enhanced Synchrotron Stereotactic Radiotherapy Clinical Trials from a Medical Physicist Point of View. *Int J Radiat Oncol.* 2014; 90 (1): S16–7.
8. Solberg TD, Iwamoto KS, Norman A. Calculation of radiation dose enhancement factors for dose enhancement therapy of brain tumours. *Phys Med Biol.* 1992 Feb; 37 (2): 439–43.
9. Cho SH. Estimation of tumour dose enhancement due to gold

- nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study. *Phys Med Biol.* 2005; 50 (15): N163–73. DOI: 10.1088/0031-9155/50/15/N01.
10. Roeske JC, Nunez L, Hoggarth M, Labay E, Weichselbaum RR. Characterization of the Theoretical Radiation Dose Enhancement from Nanoparticles. *Technol Cancer Res Treat.* 2007; 6 (5): 395–401.
  11. Verhaegen F, Reniers B, Deblois F, Devic S, Seuntjens J, Hristov D. Dosimetric and microdosimetric study of contrast-enhanced radiotherapy with kilovolt x-rays. *Phys Med Biol.* 2005; 50 (15): 3555–69. DOI: 10.1088/0031-9155/50/15/005.
  12. Robar JL, Riccio SA, Martin MA. Tumour dose enhancement using modified megavoltage photon beams and contrast media. *Phys Med Biol.* 2002; 47 (14): 2433–49.
  13. Hainfeld JF, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN, Adams DJ, Smilowitz HM. Micro-CT enables microlocalisation and quantification of Her2-targeted gold nanoparticles within tumour regions. *Br J Radiol.* 2011; 84 (1002): 526–33. DOI: 10.1259/bjr/42612922.
  14. Rousseau J, Boudou C, Estève F, Elleaume H. Convection-Enhanced Delivery of an Iodine Tracer Into Rat Brain for Synchrotron Stereotactic Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68 (3): 943–51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.065.
  15. Le Duc G, Corde S, Charvet A-M, Elleaume H, Farion R, Le Bas J-F, et al. In Vivo Measurement of Gadolinium Concentration in a Rat Glioma Model by Monochromatic Quantitative Computed Tomography. *Invest Radiol.* 2004; 39 (7): 385–93.
  16. Cherepanov AA, Lipengolts AA, Vorobyeva ES, Kulakov VN, Klimanov VA, Grigorieva EYu. [Experimental study of x-rays absorbed dose increase in medium containing high-Z element using fricke dosimeter]. *Meditinskaya fizika.* 2016; 72 (4): 38–41. Russian.