

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 6 МВ ФОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Е. С. Воробьева¹, А. А. Липенгольц^{1,2,3}✉, А. А. Черепанов², Е. Ю. Григорьева², И. Н. Нечкина², Н. С. Калыгина², А. В. Соковиков⁴, В. Н. Кулаков¹, И. Н. Шейно¹

¹ Лаборатория методов и технологий лучевой терапии, отдел радиационных технологий медицинского назначения, Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва

² Лаборатория радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, Москва

³ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

⁴ ООО «МедСервис», Москва

Фотон-захватная терапия (ФЗТ) — метод лучевой терапии, который обеспечивает повышение поглощенной дозы в опухоли без дополнительной лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани. В работе представлены результаты экспериментального исследования возможности увеличения поглощенной дозы при ФЗТ за счет использования 6 МВ фотонного излучения. При помощи водных растворов ферросульфатных дозиметров было проведено прямое измерение величины поглощенной дозы в воде, содержащей йод (дозоповышающий агент) в концентрации от 2,5 до 50 мг/мл. Облучение растворов проводили на линейном медицинском терапевтическом ускорителе СЛ75-5-МТ (Россия) в дозе 5 Гр без учета возможного увеличения поглощенной дозы за счет присутствия атомов йода. Для концентраций йода 2,5–20 мг/мл достоверного увеличения поглощенной дозы зарегистрировано не было. Для концентрации йода 50 мг/мл увеличение поглощенной дозы составило $13 \pm 5\%$ ($p < 0,05$). Поскольку типичные концентрации дозоповышающих агентов при введении в организм пациентов, как правило, находятся в диапазоне 2,5–15 мг/мл, использование 6 МВ фотонного излучения для достижения терапевтически значимого противоопухолевого эффекта не представляется целесообразным.

Ключевые слова: фотон-захватная терапия, ферросульфатная дозиметрия, мегавольтное излучение, фактор повышения дозы

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

Статья получена: 25.08.2017 **Статья принята к печати:** 30.08.2017

FEASIBILITY OF USING 6 MV PHOTON BEAMS IN CONTRAST-ENHANCED RADIOTHERAPY

Vorobyeva ES¹, Lipengolts AA^{1,2,3}✉, Cherepanov AA², Grigorieva EYu², Nechkina IN², Kalygina NS², Sokovikov AV⁴, Kulakov VN¹, Sheino IN¹

¹ Laboratory of radiotherapy methods and technologies, Department of Medical Radiation Technologies, A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² Laboratory of radionuclide and radiation technologies in experimental oncology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University MEPh, Moscow, Russia

⁴ MedService Ltd., Moscow, Russia

Contrast-enhanced radiotherapy (CERT) is a type of radiation therapy used to enhance the radiation dose absorbed by the tumor while sparing surrounding healthy tissues. The present study aims to assess feasibility of using 6 MV photons to increase radiation absorption in CERT. The dose absorbed by iodinated water was directly measured by ferrosulphate dosimetry. Concentrations of iodine (a dose-enhancing agent) ranged from 2.5 to 50 mg/ml. Solutions were exposed to 5 Gy radiation generated by the clinical linear accelerator SL75-5MT (Russia). The radiation dose applied did not account for increased absorbance due to the presence of iodine atoms. No reliable increase in the absorbed dose was observed for iodine concentrations ranging from 2.5 to 20 mg/ml. For 50 mg/ml concentrations the absorbed dose increased by $13\% \pm 5\%$ ($p < 0.05$). Normally, dose-enhancing concentrations observed in CERT studies range from 2.5 to 15 mg/ml, therefore, as demonstrated by our findings, employing 6 MV photon energy spectra in order to reach a therapeutically significant effect is unreasonable.

Keywords: contrast-enhanced radiotherapy, ferrosulphate dosimetry, megavolts radiation, dose enhancement factor

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

Received: 25.08.2017 **Accepted:** 30.08.2017

Фотон-захватная терапия (ФЗТ) — это новый бинарный метод лучевой терапии. Особенностью ФЗТ является возможность локального увеличения поглощенной дозы в опухоли без сопутствующего повышения облучения

окружающих нормальных тканей. Это достигается за счет использования специальных препаратов, содержащих элементы с порядковым номером $Z > 52$ (I, Gd, Au, Bi и др.). Такие элементы имеют большую поглощающую

способность, чем элементы, составляющие биологические мягкие ткани, и при ФЗТ выступают в роли дозоповышающего агента (ДПА).

По графику массовых коэффициентов поглощения энергии μ_{en} для различных элементов (рис. 1) видно, что разница в поглощающей способности существует лишь для ионизирующего фотонного излучения в диапазоне энергий от 30 до 300–500 кэВ в зависимости от порядкового номера Z -элемента [1]. Данный диапазон относится к ортовольтовому рентгеновскому излучению, и в большинстве работ по исследованию ФЗТ используют источники ионизирующего фотонного излучения именно этого диапазона [2–7].

Очевидно, что для фотонного излучения с энергией более 500 кэВ разница в поглощающей способности между ДПА и мягкими тканями пренебрежимо мала. Однако в ряде экспериментальных работ (как *in vitro*, так и *in vivo*) было показано, что увеличение противоопухолевого эффекта облучения после предварительного введения определенных химических соединений, содержащих ДПА, наблюдалось и для излучений мегавольтового диапазона — 6 МВ и более [8–13]. Такие результаты были получены главным образом для соединений платины, наночастиц золота и наноструктур с гадолинием. Основываясь на этих данных, некоторые исследователи описали возможные механизмы увеличения поглощенной дозы за счет взаимодействия 6 МВ излучения с ДПА [14–16]. В этих работах предполагается, что за счет рассеяния первичного излучения в объеме опухоли создается достаточное количество низкоэнергетических фотонов, способных заметно взаимодействовать с ДПА, находящимися в опухоли. В соответствии с расчетами авторов в результате взаимодействия ортовольтового излучения с ДПА происходит интенсивная ионизация среды, окружающей атом ДПА, на расстоянии порядка нескольких нанометров от атома. Такая ионизация приводит к образованию большого количества активных радикалов, способных воздействовать на биологические структуры на существенно большем расстоянии от атома (порядка нескольких миллиметров).

Другими исследователями было проведено экспериментальное измерение возможного увеличения поглощенной дозы на атомах ДПА при облучении 6 МВ излучением при помощи полимерных гелевых дозиметров и ЭПР-дозиметров (ЭПР — электронный парамагнитный резонанс), в состав которых вводились атомы ДПА. В работе [17] наличие золота в концентрации 18 мг/мл в составе полимерного гелевого дозиметра не позволило достоверно зафиксировать увеличение поглощенной дозы. В работе [18] измерения при помощи аланинового ЭПР-дозиметра, содержащего золото в концентрации 30 мг/мл, показали увеличение поглощенной дозы на 10 %.

Таким образом, возникает вопрос: чем объяснить терапевтический эффект ФЗТ с 6 МВ излучением — физическим увеличением поглощенной дозы или радиомодификацией опухолевых клеток? В поисках ответа на него нами было проведено исследование увеличения поглощенной дозы в водной среде, содержащей атомы йода в качестве ДПА, при облучении 6 МВ фотонным излучением. В отличие от предыдущих экспериментальных исследований — с использованием полимерных гелевых дозиметров и аланиновых ЭПР-дозиметров, в которых мобильность активных радикалов может быть снижена по сравнению с водой — в данном исследовании измерение дозы осуществлялось в водном растворе, где распространению образующихся активных радикалов не препятствуют никакие крупные молекулы, поэтому они могут быть более эффективно зарегистрированы.

Материалы и методы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для измерения повышения дозы в водном растворе, содержащем йод, был использован метод ферросульфатной дозиметрии. Основная сложность количественной оценки поглощенной дозы в присутствии ДПА заключается в том, что вторичное излучение является короткопробежным (от нескольких нанометров для Оже-излучения до нескольких микрометров для фотоэлектронов и характеристического излучения), что накладывает ограничения на применение традиционных методов дозиметрии. Решение проблемы возможно при помощи жидкостной ферросульфатной дозиметрии. В основе метода лежит окисление ионов Fe^{2+} до Fe^{3+} высокорекреакционными продуктами радиолиза воды, образующимися под воздействием ионизирующего излучения. Количество образовавшихся ионов Fe^{3+} зависит от величины поглощенной дозы ионизирующего излучения и позволяет эту величину определить количественно. Раствор дозиметра можно модифицировать путем

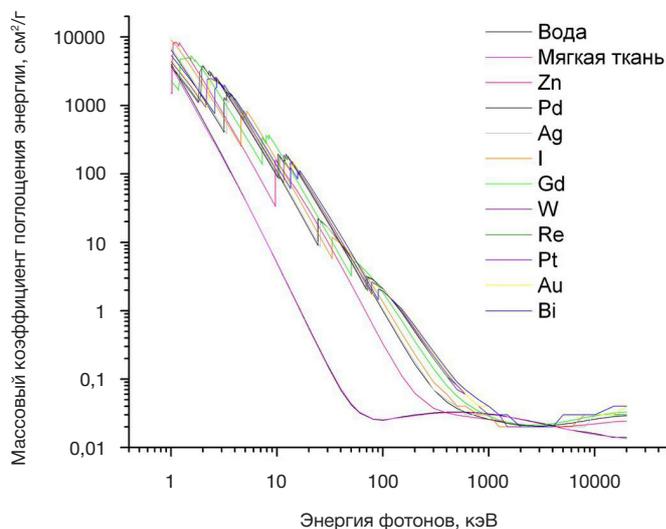


Рис. 1. Зависимость массового коэффициента поглощения энергии от энергии падающего фотонного излучения

добавления в его состав препарата с ДПА. При этом детектирующий агент (ионы трехвалентного железа) располагается в непосредственной близости от атомов ДПА, что позволяет оценить влияние вторичного излучения на суммарную поглощенную дозу.

В качестве дозоповышающего агента был использован йод ($Z = 53$). Раствор йодсодержащего соединения в форме контрастного средства «Ультравист-370» (Bayer, Германия) в различных концентрациях йода был добавлен непосредственно в раствор ферросульфатного дозиметра. Концентрации йода при этом составили 2,5, 5, 10, 20 и 50 мг/мл. Приготовление раствора ферросульфатного дозиметра осуществлялось по ранее разработанной нами методике [19].

Спектрофотометрическое измерение оптической плотности раствора на пике поглощения света ионами Fe^{3+} производится на длине волны 303 нм. Собственный спектр оптического поглощения иопронида не позволяет детектировать пик поглощения железа, по этой причине состав дозиметра был модифицирован путем добавления в него раствора роданида (тиоцианата) аммония NH_4SCN . При взаимодействии ионов трехвалентного железа с роданидом возникает тиоцианатный комплекс Fe^{3+} , имеющий оранжево-красную окраску и обладающий пиком оптического поглощения на длине волны 460 нм. Для каждой концентрации йода в облученный йодсодержащий раствор дозиметра в объеме 2 мл был добавлен раствор роданида аммония с концентрацией 0,1 г/мл в объеме 100 мкл, после чего была произведена спектрофотометрическая оценка спектра поглощения и величины пика оптической плотности роданида железа с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian Australia Pty, Австралия).

Увеличение поглощенной дозы выражается через фактор повышения дозы (ФПД): $ФПД = D_{contrast} / D$, где $D_{contrast}$ — значение поглощенной дозы в присутствии дозоповышающего агента, полученное по результатам спектрофотометрии облученного дозиметра, и D — поглощенная доза в отсутствие ДПА. Величина поглощенной дозы определялась по предварительно построенной градуировочной кривой для диапазона доз 2,5–20 Гр.

Облучение растворов дозиметра производилось на клиническом линейном 6 МВ ускорителе электронов СЛ75-5-МТ (НИИЭФА, Россия), используемом в отделении

радиотерапии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина. Ускоритель генерирует тормозное излучение с энергией фотонов до 6 МэВ. Облучение дозиметра производилось в пластиковых чашках Петри диаметром 40 мм. Объем дозиметра составлял 2,5 мл в каждой чашке. Время облучения составляло 100 с, что соответствовало величине поглощенной дозы в воде, не содержащей йода, 5 Гр. При облучении намеренно не использовали тканеэквивалентные рассеиватели до и вокруг раствора ферросульфатного дозиметра, т. к. главной целью исследования являлось моделирование условий поверхностного облучения, характерных для исследований *in vitro* и *in vivo* (на мышах и крысах с трансплантированными опухолями).

Для каждой концентрации ДПА было выполнено 6 измерений. Для каждой концентрации вычислялась средняя величина поглощенной дозы и ошибка среднего с учетом коэффициента Стьюдента. Статистическая достоверность различий оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Градуировочный график зависимости оптической плотности ферросульфатного дозиметра от величины поглощенной дозы в диапазоне 2,5–20 Гр приведен на рис. 2. По нему видно, что зависимость — линейная.

Средние значения фактора повышения дозы для каждой исследованной концентрации представлены в таблице. Для концентрации йода 50 мг/мл наблюдали увеличение поглощенной дозы на 13 %, тогда как для меньших концентраций ФПД статистически достоверно не превышал 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты показывают, что для типичных при ФЗТ концентраций ДПА в опухолевых тканях (2–50 мг/мл) клинически значимого увеличения поглощенной дозы при использовании 6 МВ излучения не происходит. При концентрациях йода до 20 мг/мл включительно увеличение

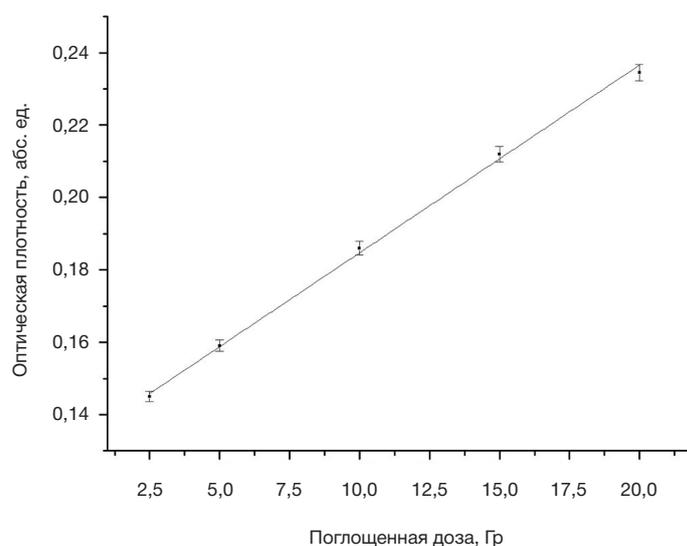


Рис. 2. График зависимости оптической плотности ферросульфатного дозиметра от величины поглощенной дозы излучения

поглощенной дозы не превышает неопределенности метода. Для концентрации 50 мг/мл зарегистрировано достоверное увеличение поглощенной дозы на $13 \pm 5\%$. Полученные результаты хорошо согласуются с результатами измерений, выполненных другими авторами [17, 18]. Необходимо отметить, что концентрации более 20 мг/мл достижимы лишь при внутриопухолевом способе введения ДПА, который не приветствуется медицинским сообществом. Для системного введения препаратов с ДПА типичная их концентрация составляет от 2 до 15 мг/мл [2, 20]. Таким образом, измерения поглощенной дозы при облучении фотонами 6 МВ ускорителя не показали ее заметного увеличения для значимых концентраций йода, что не позволяет ожидать достижения требуемого противоопухолевого эффекта.

ВЫВОДЫ

На основании полученных данных можно утверждать, что применение стандартных клинических терапевтических источников с 6 МВ излучением для фотон-захватной терапии не может обеспечить терапевтически значимого

увеличения поглощенной дозы. Наблюдаемый противоопухолевый эффект 6 МВ фотонного излучения при наличии в опухоли атомов дозоповышающих агентов относится скорее к биологическому явлению радиосенсибилизации, чем к физическому увеличению поглощенной дозы в опухоли. Вопрос о возможности применения при ФЗТ 6 МВ излучения без выравнивающего фильтра, отсекающего часть излучения киловольтного и ортовольтного диапазона, требует дополнительных исследований.

Измеренные значения фактора повышения дозы (ФПД) для различных концентраций йода

Концентрация йода, мг/мл	ФПД
$2,50 \pm 0,08$	$1,00 \pm 0,05$
$5,0 \pm 0,1$	$0,90 \pm 0,08$
$10,0 \pm 0,3$	$1,00 \pm 0,05$
$20,0 \pm 0,6$	$1,00 \pm 0,05$
$50,0 \pm 1,5$	$1,13 \pm 0,05^*$

Примечание. * — различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Литература

- Kulakov VN, Lipengol'ts AA, Grigor'eva EY, Shimanovskii NL. Pharmaceuticals for Binary Radiotherapy and Their Use for Treatment of Malignancies (A Review). *Pharm Chem J*. 2016; 50 (6): 388–93.
- Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, Dilmannian FA, Slatkin DN. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice. *Nanomedicine*. 2013; 8 (10): 1601–9. DOI: 10.2217/nnm.12.165.
- Butterworth KT, Nicol JR, Ghita M, Rosa S, Chaudhary P, McGarry CK et al. Preclinical evaluation of gold-DTDTA nanoparticles as theranostic agents in prostate cancer radiotherapy. *Nanomedicine*. 2016; 11 (16): 2035–47. DOI: 10.2217/nnm-2016-0062.
- Lipengol'ts 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.
- 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.
- Черепанов А. А., Липенгольц А. А., Насонова Т. А., Добрынина О. А., Кулаков В. Н., Шейно И. Н. и др. Увеличение противоопухолевого эффекта рентгеновского облучения при помощи гадолиний-содержащего препарата на примере мышей с трансплантированной меланомой В16F10. *Медицинская физика*. 2014; (3): 66–9.
- Bobyk L, Edouard M, Deman P, Vautrin M, Pernet-Gallay K, Delaroche J et al. Photoactivation of gold nanoparticles for glioma treatment. *Nanomedicine*. 2013 Oct; 9 (7): 1089–97. DOI: 10.1016/j.nano.2013.04.007.
- Wolfe T, Chatterjee D, Lee J, Grant JD, Bhattarai S, Taylor R et al. Targeted gold nanoparticles enhance sensitization of prostate tumors to megavoltage radiation therapy in vivo. *Nanomedicine*. 2015 Jul; 11 (5): 1277–83. DOI: 10.1016/j.nano.2014.12.016.
- Detappe A, Kunjachan S, Drané P, Kotb S, Myronakis M, Biancur DE, et al. Key clinical beam parameters for nanoparticle-mediated radiation dose amplification. *Sci Rep*. 2016 Sep 23; 6 (1): 34040. DOI: 10.1038/srep34040.
- Rahman WN, Bishara N, Ackerly T, He CF, Jackson P, Wong C et al. Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy. *Nanomedicine*. 2009 Jun; 5 (2) : 136–42.
- Chang MY, Shiao AL, Chen YH, Chang CJ, Chen HHW, Wu CL. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice. *Cancer Sci*. 2008 Jul; 99 (7): 1479–84. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00827.x.
- Rousseau J, Boudou C, Barth RF, Balosso J, Estève F, Elleaume H. Enhanced survival and cure of F98 glioma-bearing rats following intracerebral delivery of carboplatin in combination with photon irradiation. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep; 13 (17): 5195–201. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1002.
- Detappe A, Kunjachan S, Rottmann J, Robar J, Tsiamas P, Korideck H, et al. AGuX nanoparticles as a promising platform for image-guided radiation therapy. *Cancer Nanotechnol*. 2015; 6 (1): 4. DOI: 10.1186/s12645-015-0012-3.
- McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Nanodosimetric effects of gold nanoparticles in megavoltage radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2011 Sep; 100 (3): 412–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.08.027.
- Lin Y, McMahon SJ, Scarpelli M, Paganetti H, Schuemann J. Comparing gold nano-particle enhanced radiotherapy with protons, megavoltage photons and kilovoltage photons: a Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol*. 2014 Dec 21; 59 (24): 7675–89. DOI: 10.1088/0031-9155/59/24/7675.
- Tsiamas P, Liu B, Cifter F, Ngwa WF, Berbeco RI, Kappas C, et al. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement. *Phys Med Biol*. 2013 Feb 7; 58 (3): 451–64. DOI: 10.1088/0031-9155/58/3/451.
- Kakade NR, Sharma SD. Dose enhancement in gold nanoparticle-aided radiotherapy for the therapeutic photon beams using Monte Carlo technique. *J Cancer Res Ther*. 2015 Jan–Mar; 11 (1): 94–7. DOI: 10.4103/0973-1482.147691.
- Smith CL, Ackerly T, Best SP, Gagliardi F, Kie K, Little PJ, et al. Determination of dose enhancement caused by gold-nanoparticles irradiated with proton, X-rays (kV and MV) and electron beams, using alanine/EPR dosimeters. *Radiat Meas*. 2015; 82: 122–8.
- Черепанов А. А., Липенгольц А. А., Воробьева Е. С., Кула-

ков 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.

20. Obeid L, Deman P, Tessier A, Balosso J, Estève F, Adam J-F.

Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis: a study for contrast-enhanced radiotherapy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014 Apr; 34 (4) :638–45. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.239.

References

1. Kulakov VN, Lipengol'ts AA, Grigor'eva EY, Shimanovskii NL. Pharmaceuticals for Binary Radiotherapy and Their Use for Treatment of Malignancies (A Review). *Pharm Chem J.* 2016; 50 (6): 388–93.
2. Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice. *Nanomedicine.* 2013; 8 (10): 1601–9. DOI: 10.2217/nnm.12.165.
3. Butterworth KT, Nicol JR, Ghita M, Rosa S, Chaudhary P, McGarry CK et al. Preclinical evaluation of gold-DTDTPA nanoparticles as theranostic agents in prostate cancer radiotherapy. *Nanomedicine.* 2016; 11 (16): 2035–47. DOI: 10.2217/nnm-2016-0062.
4. Lipengol'ts 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.
5. 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.
6. Cherepanov AA, Lipengol'ts AA, Nasonova TA, Dobrynina OA, Kulakov VN, Sheino IN et al. [Increasing of antineoplastic effect of x-ray irradiation in mice with transplanted melanoma B16F10 by use of gadolinium containing drug]. *Meditsinskaya fizika.* 2014; (3): 66–9. Russian.
7. Bobyk L, Edouard M, Deman P, Vautrin M, Pernet-Gallay K, Delaroche J et al. Photoactivation of gold nanoparticles for glioma treatment. *Nanomedicine.* 2013 Oct; 9 (7): 1089–97. DOI: 10.1016/j.nano.2013.04.007.
8. Wolfe T, Chatterjee D, Lee J, Grant JD, Bhattarai S, Tailor R et al. Targeted gold nanoparticles enhance sensitization of prostate tumors to megavoltage radiation therapy in vivo. *Nanomedicine.* 2015 Jul; 11 (5): 1277–83. DOI: 10.1016/j.nano.2014.12.016.
9. Detappe A, Kunjachan S, Drané P, Kotb S, Myronakis M, Biancur DE, et al. Key clinical beam parameters for nanoparticle-mediated radiation dose amplification. *Sci Rep.* 2016 Sep 23; 6 (1): 34040. DOI: 10.1038/srep34040.
10. Rahman WN, Bishara N, Ackerly T, He CF, Jackson P, Wong C et al. Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy. *Nanomedicine.* 2009 Jun; 5 (2) : 136–42.
11. Chang MY, Shiau AL, Chen YH, Chang CJ, Chen HHW, Wu CL. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice. *Cancer Sci.* 2008 Jul; 99 (7): 1479–84. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00827.x.
12. Rousseau J, Boudou C, Barth RF, Balosso J, Estève F, Elleaume H. Enhanced survival and cure of F98 glioma-bearing rats following intracerebral delivery of carboplatin in combination with photon irradiation. *Clin Cancer Res.* 2007 Sep; 13 (17): 5195–201. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1002.
13. Detappe A, Kunjachan S, Rottmann J, Robar J, Tsiamas P, Korideck H, et al. AGuIX nanoparticles as a promising platform for image-guided radiation therapy. *Cancer Nanotechnol.* 2015; 6 (1): 4. DOI: 10.1186/s12645-015-0012-3.
14. McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Nanodosimetric effects of gold nanoparticles in megavoltage radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2011 Sep; 100 (3): 412–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.08.027.
15. Lin Y, McMahon SJ, Scarpelli M, Paganetti H, Schuemann J. Comparing gold nano-particle enhanced radiotherapy with protons, megavoltage photons and kilovoltage photons: a Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol.* 2014 Dec 21; 59 (24): 7675–89. DOI: 10.1088/0031-9155/59/24/7675.
16. Tsiamas P, Liu B, Cifter F, Ngwa WF, Berbeco RI, Kappas C, et al. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement. *Phys Med Biol.* 2013 Feb 7; 58 (3): 451–64. DOI: 10.1088/0031-9155/58/3/451.
17. Kakade NR, Sharma SD. Dose enhancement in gold nanoparticle-aided radiotherapy for the therapeutic photon beams using Monte Carlo technique. *J Cancer Res Ther.* 2015 Jan–Mar; 11 (1): 94–7. DOI: 10.4103/0973-1482.147691.
18. Smith CL, Ackerly T, Best SP, Gagliardi F, Kie K, Little PJ, et al. Determination of dose enhancement caused by gold-nanoparticles irradiated with proton, X-rays (kV and MV) and electron beams, using alanine/EPR dosimeters. *Radiat Meas.* 2015; 82: 122–8.
19. Cherepanov AA, Lipengol'ts 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]. *Meditsinskaya fizika.* 2016; 72 (4): 38–41. Russian.
20. Obeid L, Deman P, Tessier A, Balosso J, Estève F, Adam J-F. Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis: a study for contrast-enhanced radiotherapy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014 Apr; 34 (4) :638–45. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.239.