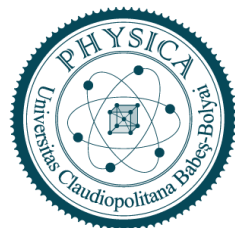




UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI

Facultatea de Fizică

Școala Doctorală de Fizică



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

***Conceperea unui material bolus din glicerină
pentru a controla doza la suprafața pielii în
cazul tratamentelor de radioterapie a
cancerelor cu invazie tegumentară***

Ghizela Ana Maria SĂLĂGEAN

**Conducător de teză
Prof. Dr. Bálint Zoltán**

**Cluj-Napoca
2025**

Cuprins

Cuprins	1
Introducere	4
I. Capitolul Principiile și mecanismele fundamentale ale radiațiilor și interacțiunile sale cu materia: efecte ionizante și neionizante	8
I.1 Radiații ionizante	9
I.1.1 Tipuri de radiații ionizante	9
I.1.2 Efectele biologice ale radiațiilor ionizante	9
I.2 Radiații neionizante	9
I.2.1 Tipuri de radiații neionizante:	10
I.3 Interacțiunea radiației cu materia	10
I.3.1 Împrăștierea Compton	10
I.3.2 Efect fotoelectric	10
I.3.3 Împrăștierea Rayleigh (coerentă)	11
I.3.4 Atenuarea radiațiilor în materie	12
I.3.5 Sistemul de planificare a tratamentului	13
II. Capitolul Aplicații de radioterapie și considerații anatomice în cancerul de piele și de sân: beneficii clinice și rolul materialelor de bolus	13
II.1 Radioterapia și beneficiile sale	13
II.2 Anatomia pielii	14
II.2.1 Cancerul de piele și factorii de risc	14
II.3 Anatomia sânilor	15

II.3.1 Cancerul de sân	15
II.4 Rolul materialelor bolus	17
III. Capitolul Inovații în materialele bolus și practicile dozimetrice pentru radioterapia bazată pe RMN: linii directoare, limitări și noi dezvoltări	23
III.1 Avantajele sCT în radioterapia numai RMN	24
III.2 Ghidul bolusului și standardul de practică	25
III.3 Regiunea de acumulare și provocarea dozei de suprafață	26
III.5 Conceptualizarea unui nou material de bolus	27
III.5.1 Glicerina ca componentă cheie	27
III.6 Obiectivele și domeniul de aplicare al cercetării	28
III.7 Semnificația studiului	29
IV. Capitolul Tehnici dozimetrice și metrice imagistice în radioterapie: caracterizarea fasciculului, evaluarea dozei de adâncime și măsurători ale unităților Hounsfield pentru evaluarea materialului bolus	30
IV.1 Parametrii acceleratorului liniar și al fasciculului	30
IV.2 Dozimetria absolută	30
Măsurători ale dozei de adâncime IV.3% (PDD)	32
IV.3.1 Semnificația dozei procentuale de adâncime în radioterapie și implicațiile sale clinice	35
IV.3 Analiza unității Hounsfield (HU)	37
V. Discuție la capitol	42
VI. Concluzie	44
Lista publicațiilor	46

Prezentări la conferințe internaționale și naționale	47
Bibliografie	49

Introducere

Radioterapia rămâne o piatră de temelie în managementul multimodal al cancerului de sân, oferind potențial curativ și paliativ, în special în mediul postoperator și pentru pacienții care prezintă boală local avansată. Apariția tehnicilor moderne și o înțelegere mai profundă a radiobiologiei și a dozimetriei au permis strategii de tratament personalizate și mai eficiente, dar provocările tehnice unice persistă, în special atunci când malignitățile prezintă o implicare semnificativă a țesuturilor superficiale.

Un subset semnificativ clinic de cancere de sân, și anume cele clasificate ca T3 și T4 conform sistemului TNM, sunt definite prin dimensiunea lor mare (>5 cm) și/sau extensia directă în structuri contigue ale pielii și, respectiv, ale peretelui toracic. Invazia tumorală a planurilor dermic și subdermic crește riscul de recidivă locală și prevestește un prognostic mai rău, subliniind imperativul unui control local meticulos. În aceste scenarii complexe, un obiectiv critic al planificării terapeutice este asigurarea unei depuneri adecvate și omogene a dozei de radiații către straturile cele mai superficiale, unde tumora poate bloca sau chiar ulceră pielea. Realizarea acestui lucru necesită luarea în considerare a interacțiunilor fizice distincte dintre fasciculele de fotoni și electroni de înaltă energie și țesuturile biologice, precum și implementarea clinică a materialelor adjuvante pentru a modula acumularea dozei[1].

Motivația pentru cercetarea prezentată în această teză a apărut direct din experiența clinică cu o pacientă care suferă de cancer de sân invaziv pentru piele în stadiu avansat. În timpul fazei de planificare a radioterapiei pentru această persoană, a devenit clar că administrarea dozei prescrise pe piele și țesutul subcutanat superficial a fost esențială nu doar pentru paliativ, ci ca o componentă fundamentală a terapiei curative. Cu toate acestea, această sarcină a fost împiedicată de inadecvările tehnice inerente materialelor convenționale în bolus - în special, limitări de conformitate, reproductibilitate, confort al pacientului și

proprietăți radiologice. Astfel de provocări au evidențiat necesitatea unui material bolus care să poată fi adaptat cu ușurință la anatomia pacientului, să ofere echivalență radiologică previzibilă și să îmbunătățească robustețea generală a tratamentului.

În consecință, această teză de doctorat a fost concepută pentru a aborda aceste lacune semnificative, împreună cu lipsa procedurilor standard de operare, precum și a liniilor directe naționale și internaționale pentru utilizarea materialelor bolus. Scopul principal a fost dezvoltarea, caracterizarea și evaluarea clinică a unui nou bolus adaptiv pentru pacient, compus din materiale biocompatibile și aprobate de FDA. De-a lungul proiectului, au fost utilizate abordări interdisciplinare, care acoperă știința materialelor, dozimetrie și practica clinică, pentru a produce o soluție mai adaptată cerințelor îngrijirii contemporane a cancerului de sân. Un obiectiv secundar al acestei teze a fost de a sublinia nevoia critică de a stabili protocoale standardizate și ghiduri bazate pe dovezi privind poziționarea bolusului în radioterapie. Astfel de standarde ar facilita reproductibilitatea, ar spori acuratețea dozei și ar contribui la calitatea și siguranța generală a practicii clinice.

Structura acestei teze este organizată după cum urmează pentru a aborda în mod cuprinzător atât aspectele teoretice, cât și cele aplicate ale problemei de cercetare:

Capitolul 1 oferă o imagine de ansamblu fundamentală a radioterapiei ca disciplină medicală. Mecanismele de interacțiune ale fasciculelor de fotoni și electroni cu materia sunt elucidate, subliniind modul în care aceste procese determină distribuția dozelor în țesuturile biologice. Principiile fizice cheie, cum ar fi efectul fotoelectric, împrăștierea Compton și producția de perechi pentru fotoni, precum și caracteristicile de împrăștiere și depunere de energie ale electronilor, sunt discutate în legătură cu implicațiile lor practice pentru administrarea dozei clinice. În plus, capitolul explorează peisajul actual al radioterapiei clinice, inclusiv progresele în sistemele de planificare a tratamentului și personalizarea

fasciculului, pregătind terenul pentru înțelegerea rolului și modificării dozei de suprafață.

Capitolul 2 se concentrează pe aspectele clinice și patologice relevante pentru populația de pacienți care motivează această cercetare. Epidemiologia și comportamentul biologic al cancerului de piele și al cancerului de sân care invadează pielea, în special leziunile T3 și T4, sunt revizuite cu atenție la provocările obținerii controlului local. Sunt rezumate codurile contemporane de practică clinică, cu referire specială la utilizarea materialelor în bolus pentru asigurarea unei doze adecvate de suprafață. Aici este prezentată o evaluare critică a tehnologiilor de bolus disponibile în prezent, cuprinzând o evaluare a proprietăților lor fizice, a performanței dozimetrice și a considerațiilor practice, cum ar fi poziționarea zilnică și confortul pacientului. Această analiză este susținută de dovezi din publicația mea despre poziționarea zilnică a bolusului, subliniind nevoia de inovare în acest domeniu. [2]

Capitolul 3 prezintă fluxul de lucru al radioterapiei, acoperind simularea, planificarea, livrarea și asigurarea calității și servește drept inima tehnică a tezei. Acest capitol introduce aplicarea și provocările tomografiei computerizate sintetice (sCT) pentru planificarea radioterapiei, făcând referire la munca mea publicată pe această modalitate emergentă[1]. Secțiunea centrală a capitolului detaliază dezvoltarea și evaluarea sistematică a noului material în bolus, inclusiv compoziția, procesul de fabricație și caracterizarea extinsă. Metodele utilizate variază de la teste fizice și dozimetrice - cum ar fi măsurătorile PDD și analiza HU bazată pe CT - până la implementarea clinică cu pacienții cu cancer de sân. Mai mult, este descris fluxul de lucru pentru integrarea noului bolus în paradigmele de planificare convenționale și avansate, oferind informații atât asupra oportunităților, cât și asupra barierelor întâlnite. Rezultatele și nevoia de standardizare sunt susținute de o parte a documentului de ghid privind utilizarea bolusului. [4]

Capitolul 4 sintetizează rezultatele experimentale, subliniind câștigurile clinice și tehnologice atribuite noii soluții bolus. Limitările prezentei lucrări sunt

luate în considerare cu sinceritate, împreună cu potențialele implicații pentru o adoptare clinică mai largă. Observațiile finale evidențiază contribuțiile acestei cercetări în domeniu și articulează viitoarele căi de studiu, inclusiv optimizarea suplimentară a proprietăților materialelor, studii clinice la scară largă și integrarea cu tehnici de fabricație specifice pacientului, cum ar fi imprimarea 3D.

Capitolul **5 al discuției** descrie modul în care aceste perspective au informat direct dezvoltarea unui ghid cuprinzător. În cele din urmă, descoperirile noastre oferă recomandări acționabile pentru practica clinică, contribuind la îmbunătățirea consistenței și calității protocoalelor de radioterapie. Capitolul final pune toate constatările în contextul literaturii actuale și oferă o discuție cuprinzătoare a realizărilor și provocărilor actuale.

Această teză integrează știința fizică fundamentală cu aplicațiile clinice practice, cu scopul de a traduce inovația de laborator în îmbunătățiri tangibile pentru pacienții tratați cu cancer de sân avansat. Se anticipează că standardizarea utilizării bolusurilor și dezvoltarea și validarea unor noi materiale în bolus nu numai că vor îmbunătăți livrarea dozei de suprafață și rezultatele terapeutice pentru această cohortă provocatoare, dar vor informa și viitoarele inovații în radioterapie pentru un spectru larg de malignități care necesită modularea precisă a dozei de suprafață.

I. Capitolul Principiile și mecanismele fundamentale ale radiațiilor și interacțiunile sale cu materia: efecte ionizante și neionizante

Radiația este un concept fundamental în fizică, denotând procesul prin care energia este emisă sau transmisă prin spațiu sau mediu material, fie sub formă de unde, fie sub formă de particule. Acest fenomen cuprinde în linii mari radiațiile electromagnetice - inclusiv, dar fără a se limita la, unde radio, microunde, radiații infraroșii, lumină vizibilă, radiații ultraviolete, raze X și raze gamma - precum și forme de radiații particulate, cum ar fi particulele alfa, particulele beta și neutronii [1-7]

Studiul radiației este esențial datorită naturii sale duale undă-particule, o piatră de temelie a teoriei cuantice, care dezvăluie că radiația prezintă atât propagarea undelor, cât și interacțiunile asemănătoare particulelor cu materia. [6]

În fizică, radiațiile sunt clasificate în linii mari în categorii ionizante și neionizante pe baza energiei transportate de particule sau unde. Radiațiile ionizante posedă suficientă energie pentru a elimina electronii strâns legați din atomi, creând astfel ioni, un proces fundamental pentru multe fenomene naturale și tehnologice [8-11]. Stabilitatea nucleelor atomice și natura dezintegrării radioactive stau la baza unei mari părți a comportamentului radiațiilor ionizante, care emit particule și fotoni, cum ar fi particule alfa, particule beta, raze X și raze gamma în timpul transformărilor nucleare.

Înțelegerea fizicii radiațiilor este crucială nu numai pentru elucidarea interacțiunilor fundamentale dintre radiații și materie, ci și pentru aplicațiile sale extinse în diverse domenii, inclusiv imagistica medicală, radioterapia și știința mediului [13]. Acest capitol își propune să ofere o introducere cuprinzătoare a principiilor fizice care guvernează radiația, clasificarea acesteia, mecanismele de interacțiune cu materia și implicațiile acestor interacțiuni atât în contexte naturale, cât și aplicate.

I.1 Radiații ionizante

Radiațiile ionizante sunt definite ca energie, transmisă fie ca unde electromagnetice, fie ca particule subatomice, care posedă suficientă energie pe foton sau particulă pentru a disloca electronii strâns legați din atomi sau molecule, rezultând astfel ionizarea. Acest proces generează specii încărcate (ioni), care pot perturba structurile moleculare și pot induce o serie de modificări fizico-chimice. De îngrijorare deosebită sunt consecințele biologice ale radiațiilor ionizante, deoarece perturbările moleculare rezultate pot duce la leziuni celulare semnificative, inclusiv inducerea leziunilor ADN și a altor efecte genotoxice [1-9].

I.1.1 Tipuri de radiații ionizante

Electromagnetic: Razele X și razele gamma sunt formele primare de radiații ionizante electromagnetice. Ele ocupă capătul de înaltă frecvență și lungime de undă scurtă al spectrului electromagnetic [1-4]

Înțelegerea distincției dintre aceste surse este crucială pentru protecția împotriva radiațiilor și inițiativele de sănătate publică.

I.1.2 Efectele biologice ale radiațiilor ionizante

Radiațiile ionizante își exercită efectele biologice în primul rând prin deteriorarea structurilor moleculare din celule, ADN-ul fiind deosebit de susceptibil la boli. Aceste leziuni se pot manifesta prin rupturi cu un singur sau dublu fir, modificări ale bazei și aberații cromozomiale. Consecințele unor astfel de perturbări moleculare sunt diverse și depind de amploarea daunelor și de capacitatea celulei de a le repara.

I.2 Radiații neionizante

Radiațiile neionizante cuprind toate formele de radiații electromagnetice cărora le lipsește energia per foton pentru a ioniza atomii sau moleculele. În schimb, aceste radiații pot excita electronii doar la stări de energie mai mare fără a provoca ionizare [22-30].

I.2.1 Tipuri de radiații neionizante:

Radiațiile neionizante nu dăunează direct ADN-ului și nu provoacă mutații, astfel încât riscul de cancer sau efecte genetice este mult mai mic în comparație cu radiațiile ionizante. [22-26]

I.3 Interacțiunea radiației cu materia

I.3.1 Împrăștierea Compton

Împrăștierea Compton este un mecanism fundamental de interacțiune între fotonii de înaltă energie (de obicei raze X sau raze gamma) și materie, în special cu electroni care sunt legați doar slab de atomi sau în esență liberi. Când un foton cu energie suficientă se ciocnește cu un astfel de electron, acesta conferă o parte din energia sa electronului, determinând ca electronul să fie ejectat din învelișul său atomic. Fotonul în sine este deviat de la traiectoria sa inițială, ieșind cu energie redusă într-o nouă direcție. Acest proces este guvernat de conservarea energiei și a impulsului [31-38].

Acest mecanism este crucial în imagistica medicală și radioterapie, deoarece afectează atenuarea razelor X și a razelor gamma din țesuturi și contribuie la contrastul imaginii și distribuția dozei. Fotonii împrăștiați, având o energie mai mică și o direcție modificată, pot contribui la zgomotul de fundal în sistemele de imagistică și pot crește doza în afara fasciculului primar în radioterapie [36-40].

I.3.2 Efect fotoelectric

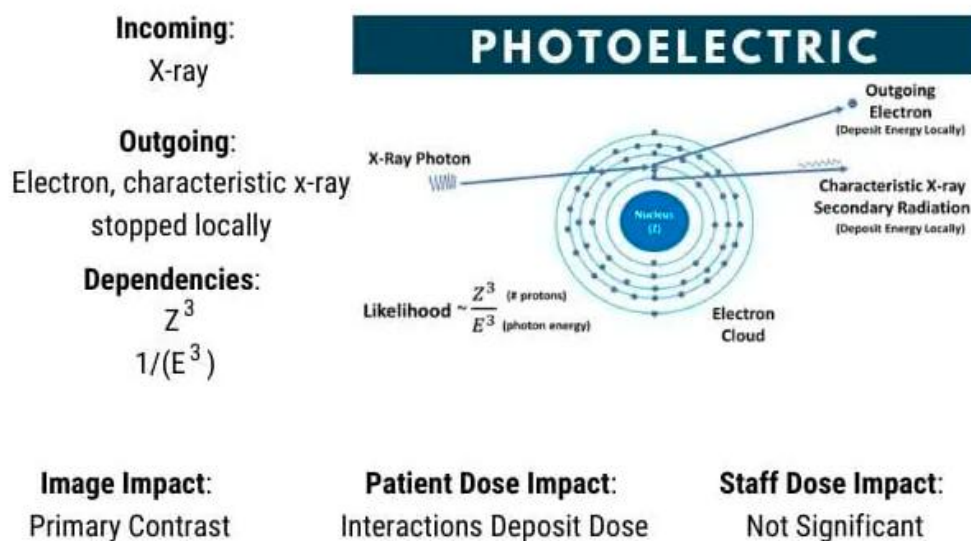
Efectul fotoelectric este o interacțiune foton-materie în care un foton incident este complet absorbit de un electron atomic legat, de obicei dintr-un înveliș interior

(cum ar fi învelișul K). Întreaga energie a fotonului este transferată electronului, care este apoi ejectat din atom dacă energia depășește energia de legare a electronului. Energia cinetică a fotoelectronului emis este dată de:

$$E_{\text{photon}} = hf = \frac{hc}{\lambda} [1]$$

unde am folosit relația de undă $c = f\lambda$, constanta h se numește constanta lui Planck

Atomul, acum ionizat, este lăsat cu un gol în învelișul său interior, care este umplut rapid de un electron de la un nivel de energie mai înalt. Această tranziție eliberează energie, adesea sub formă de raze X caracteristice sau electroni Auger, contribuind în continuare la procesul de ionizare [1-3,43-50].



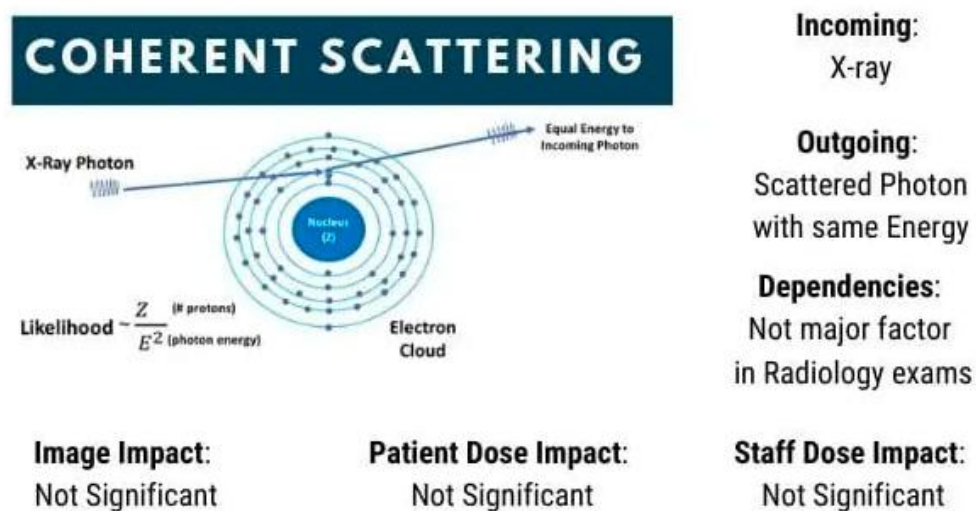
Cifra 1-1 Ilustrarea efectului fotoelectric, arătând posibilele interacțiuni și efecte rezultate[20]

1.3.3 Împrăștierea Rayleigh (coerentă)

Împrăștierea Rayleigh, cunoscută și sub numele de împrăștiere coerentă, apare atunci când fotonii interacționează cu electronii legați în atomi sau molecule a căror dimensiune este mult mai mică decât lungimea de undă a fotonului incident.

În acest proces, fotonul este împrăștiat elastic: își schimbă direcția, dar își păstrează energia inițială (lungimea de undă) [51-67].

Împrăștierea Rayleigh este cea mai semnificativă pentru fotonii de joasă energie și în materialele cu număr atomic scăzut. În contextul razelor X și razelor gamma, contribuția sa la atenuarea generală este în general minoră în comparație cu efectul fotoelectric și împrăștierea Compton, dar poate influența calitatea imaginii contribuind la împrăștierea de fundal. [53-58]



Cifra I-2 Ilustrarea împrăștierii coerente, arătând posibile interacțiuni și efecte rezultate [20]

I.3.4 Atenuarea radiațiilor în materie

În aplicațiile practice, atenuarea determină eficacitatea ecranării, doza livrată în imagistică și terapie medicală și proiectarea barierelor de protecție în mediile cu radiații. Natura exponențială a atenuării înseamnă că chiar și creșteri mici ale grosimii materialului pot duce la reduceri substanțiale ale intensității transmise.

I.3.5 Sistemul de planificare a tratamentului

Nucleul radioterapiei contemporane este sistemul de planificare a tratamentului, care integrează imagistica, modelarea fasciculului și algoritmi de optimizare pentru a genera planuri extrem de individualizate. [1]

II. Capitolul Aplicații de radioterapie și considerații anatomice în cancerul de piele și de sân: beneficii clinice și rolul materialelor de bolus

Cancerul este o boală devastatoare care afectează milioane de persoane din întreaga lume, provocând morbiditate și mortalitate semnificative. Printre diferitele tipuri de cancer, cancerul de piele a apărut ca o problemă de sănătate publică în creștere, incidența sa crescând constant în ultimele decenii. Cancerul de piele cuprinde o serie de creșteri maligne care provin din celulele din piele și este clasificat în linii mari în trei tipuri principale: carcinom bazocelular, carcinom cu celule scuamoase și melanom.

În radioterapia pentru tratamentul cancerului de piele, materialele în bolus joacă un rol esențial în asigurarea celei mai bune livrări de radiații către tumora vizată, minimizând în același timp expunerea la țesuturile sănătoase din jur. Bolusul se referă la un material, de obicei fabricat din substanțe echivalente cu apă sau țesut, care este plasat pe pielea sau suprafața pacientului pentru a crește doza de radiații la suprafață și în primii milimetri ai țesuturilor subiacente. Prezența bolusului modifică distribuția adâncime-doză a fasciculului de radiații, permițând o livrare mai uniformă și mai țintită a radiației către tumoră. Compoziția, grosimea și plasarea materialului bolus pot afecta semnificativ distribuția dozei de radiații și rezultatul general al tratamentului. [2]

II.1 Radioterapia și beneficiile sale

Radioterapia, cunoscută și sub numele de radioterapie, este o modalitate utilizată pe scară largă în tratamentul diferitelor tipuri de cancer. Folosește radiații de înaltă energie, cum ar fi raze X, raze gamma sau particule încărcate, pentru a viza

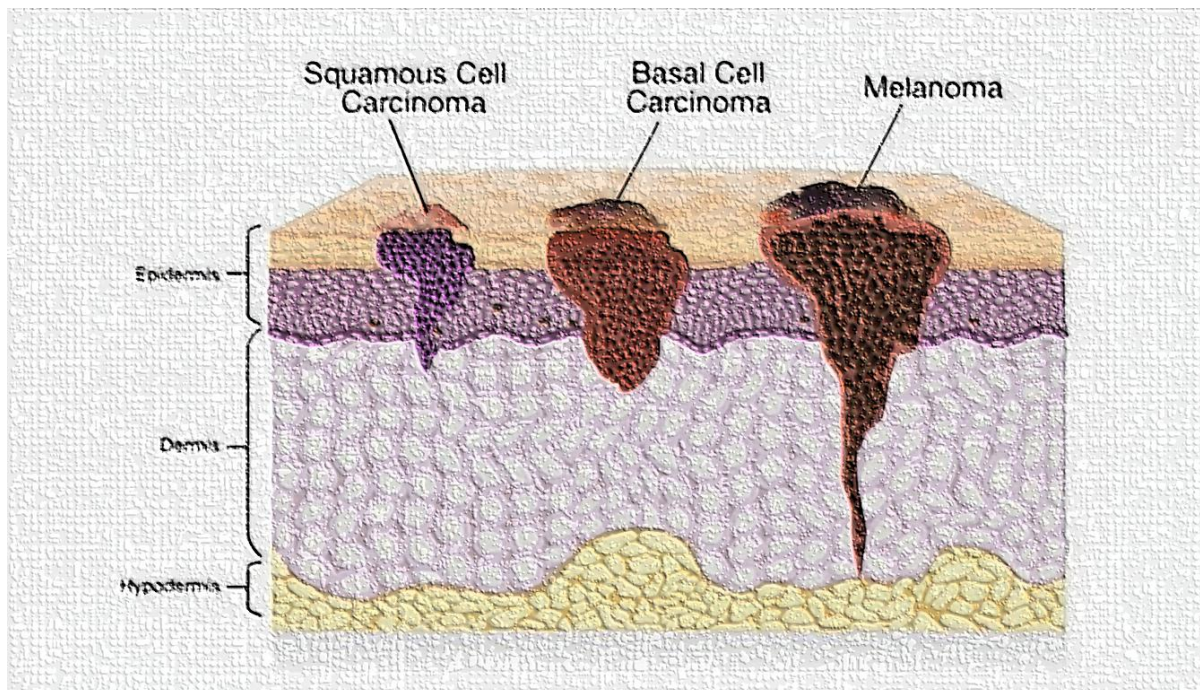
și distruge celulele maligne, minimizând în același timp impactul asupra țesuturilor sănătoase din jur. Radioterapia joacă un rol crucial în gestionarea cuprinzătoare a cancerului, adesea utilizată în combinație cu alte modalități de tratament, cum ar fi chirurgia, chimioterapia și imunoterapia.

II.2 Anatomia pielii

Pielea, cel mai mare organ al corpului uman, formează interfața protectoare dintre organism și mediul său extern și este compusă din trei straturi principale: epiderma, derma și hipoderma (țesut subcutanat). Această structură multistratificată asigură o gamă dinamică de funcții care acoperă protecția, senzația, termoreglarea, apărarea imunitară și activitățile metabolice, cum ar fi sinteza vitaminei D.

II.2.1 Cancerul de piele și factorii de risc

Cancerul de piele este o problemă de sănătate răspândită și în creștere la nivel mondial, incidența sa crescând constant în ultimele decenii. Această afecțiune malignă cuprinde o serie de cancere care provin din diferitele tipuri de celule din piele, inclusiv carcinomul bazocelular, carcinomul cu celule scuamoase și melanomul. Înțelegerea caracterizării, cauzelor, efectelor și tratamentului cancerului de piele este crucială pentru gestionarea eficientă și îmbunătățirea rezultatelor pacienților.



Cifră II-1 Reprezentarea anatomică a diferitelor tipuri de cancer de piele și invazia lor în straturi distincte ale pielii.

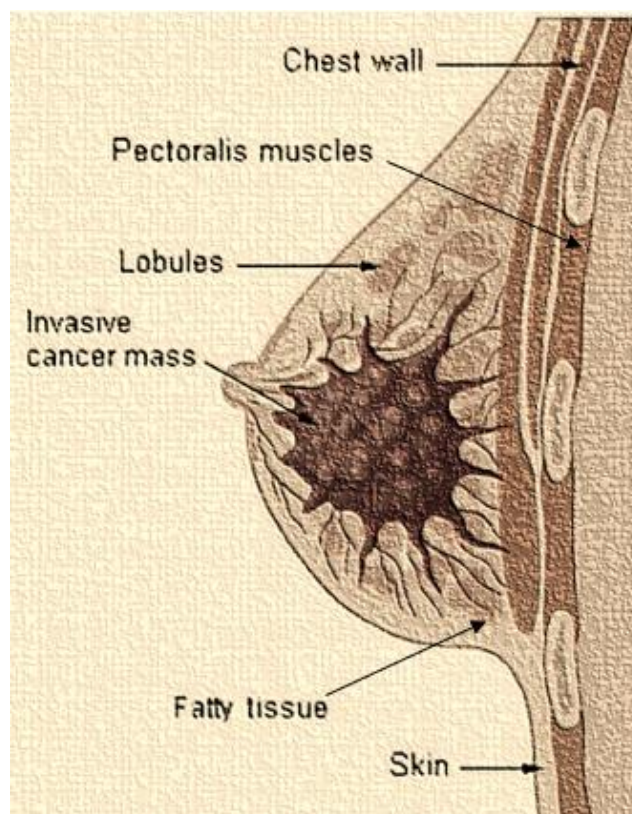
II.3 Anatomia sânilor

Sânul uman reprezintă un organ pereche bilateral, dinamic morfologic, situat pe peretele toracic anterior, a cărei funcție fiziologică primară este producerea și secreția de lapte în perioada postpartum, precum și contribuția structurală și estetică la conturul corpului. Anatomia sa complicată este concepută pentru a îndeplini roluri endocrine, exocrine și de susținere, fiecare susținută de rețele microanatomice, vasculare, limfatice și neuronale coordonate. Următoarea prezentare generală prezintă o analiză academică cuprinzătoare bazată pe cercetarea anatomică și histologică contemporană.

II.3.1 Cancerul de sân

Cancerul de sân care invadează pielea reprezintă o entitate deosebit de dificilă în spectrul malignității mamare, cu leziuni T3 și T4 caracterizate prin dimensiunea lor substanțială și/sau extensia demonstrabilă în țesuturile dermice și subdermice.

Tumorile T3 sunt definite ca fiind cele mai mari de 5 cm, în timp ce tumorile T4 sunt clasificate prin invazia directă a pielii și/sau a peretelui toracic, indiferent de dimensiunea tumorii primare. Conform registrelor contemporane ale cancerului, afectarea cutanată apare în aproximativ 1-10% din cazurile de cancer de sân metastatic, cancerul de sân reprezentând aproximativ 30% din toate metastazele cutanate. [102-105]



Cifră II-2 Reprezentarea progresiei cancerului de sân care implică infiltrarea țesutului cutanat.

Liniile directoare actuale pentru managementul cancerului de sân T3 și T4 pun accentul pe o abordare multidisciplinară, combinând chirurgia, terapia sistemică și radioterapia.

Radioterapia este un pilon pentru asigurarea controlului local, în special în contextul postmastectomiei și atunci când sunt implicate marginile cutanate. Cu toate acestea, fasciculele de fotoni prezintă un efect de "economisire a pielii" datorită caracteristicilor lor de adâncime-doză; fără modificări, acest lucru duce

la dozarea suboptimă a țesuturilor cele mai superficiale, exact acolo unde riscul de tumoră reziduală este cel mai mare în boala T4. Din acest motiv, ghidurile de practică clinică și studiile recente revizuite de colegi susțin utilizarea materialelor în bolus pe piele pentru pacienții cu cancer de sân cu afectare cutanată [102-107]

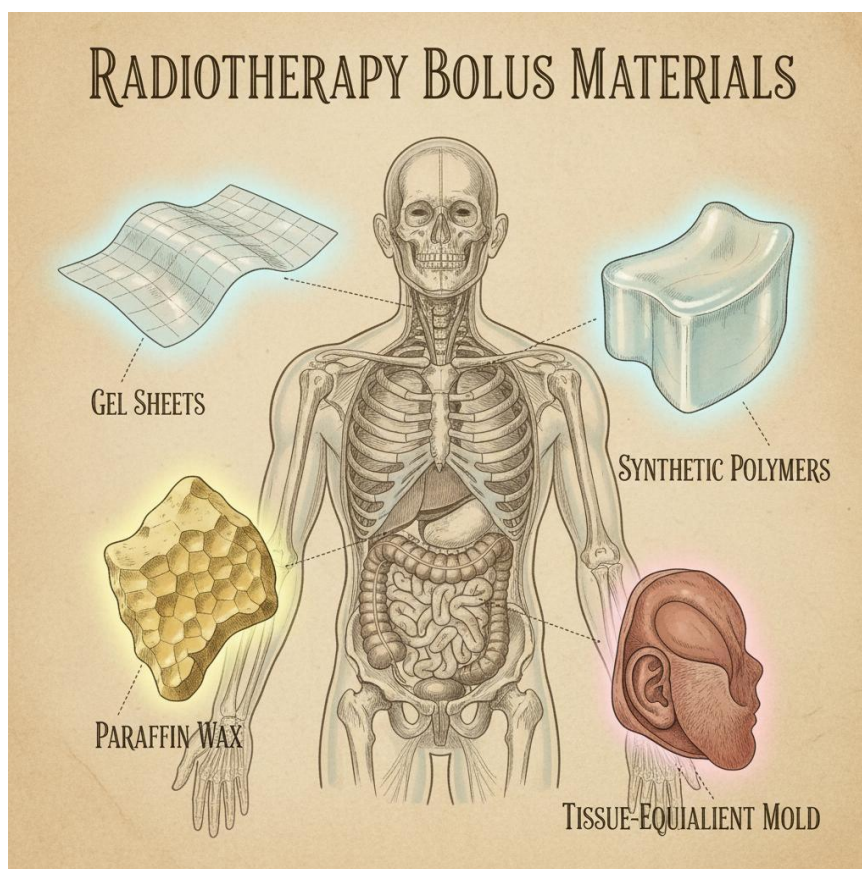
II.4 Rolul materialelor bolus

Materialele bolus, care simulează echivalența țesuturilor și sunt plasate direct pe pielea pacientului în timpul radioterapiei, servesc la eliminarea efectului de economisire a suprafeței fotonilor de megatensiune, crescând doza livrată pielii și țesuturilor subcutanate. Acest lucru este deosebit de vital pentru tumorile T4 sau cazurile cu afectare ulcerativă sau infiltrativă a pielii. Diverse materiale în bolus sunt în uz clinic - de la produse comerciale standardizate (cum ar fi Superflab sau termoplastice) până la dispozitive personalizate imprimate 3D pentru o potrivire și o reproductibilitate îmbunătățite [110-115]

Materialele folosite ca bolus sunt în general moi, flexibile și echivalente cu apă - proprietăți care facilitează atât confortul pacientului, cât și conformitatea fizică cu doza. Prin poziționarea bolusului în contact direct cu pielea, doza de suprafață este crescută prin împrăștiere și promovarea acumulării dozei. Ca o consecință directă, doza maximă de radiații, sau D_{max} , este translocată spre suprafața pielii, permițând ca nivelurile de doză terapeutică să fie administrate mai superficial în comparație cu tratamentele în care nu se utilizează bolus. În absența unui bolus, cea mai mare doză de depunere pentru fasciculele de fotoni de megatensiune are loc de obicei la o adâncime de câțiva milimetri până la centimetri sub piele - un fenomen numit "efect de economisire a pielii".

Optimizarea grosimii bolusului este un aspect cheie în practica clinică și este determinată de mai mulți factori, inclusiv tipul fasciculului de radiații, energia acestuia și adâncimea dorită de acumulare a dozei. Determinarea grosimii optime a bolusului se face în timpul procesului de planificare a radioterapiei, de obicei în cadrul Sistemului de Planificare a Tratatamentului (TPS), și este efectuată de

fizicianul medical în consultare cu radio-oncologul. În cazul în care este necesară clinic o doză de suprafață crescută, se selectează frecvent un bolus de 1 cm grosime; Cu toate acestea, atunci când intenția este de a echilibra creșterea dozei de suprafață cu atenuarea potențialelor toxicități, cum ar fi radiodermatita, poate fi de preferat un bolus mai subțire (de exemplu, 0,5 cm).



Cifra II-3 Reprezentarea vizuală a materialelor bolus utilizate în mod obișnuit în radioterapie.

Literatura științifică subliniază relevanța clinică a mai multor tipuri de materiale în bolus, de la produse comerciale standard pe bază de silicon la compuși termoplastici modelabili și bouse imprimate 3D extrem de sofisticate, specifice pacientului. În special, în medii cu resurse reduse, foile de bolus disponibile în comerț rămân cele mai accesibile, deși eficacitatea lor este maximizată doar pe suprafețe plane sau ușor conturate. Pentru site-urile anatomice neregulate sau

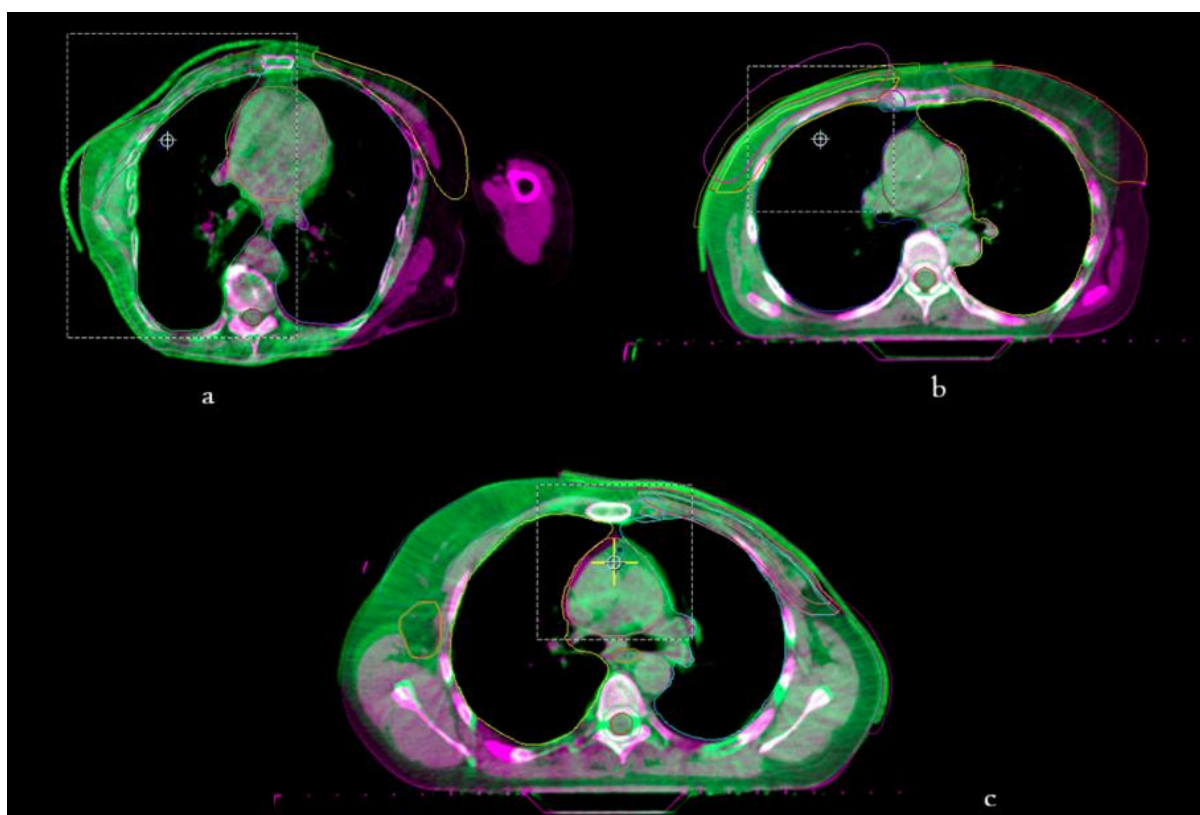
foarte conturate, sunt necesare materiale în bolus mai adaptabile sau modelabile pentru a minimiza formarea golurilor de aer, care pot submina semnificativ calitatea administrării dozei. Prin urmare, caracterizarea riguroasă a oricărui material în bolus este esențială, în special în ceea ce privește răspunsul său radiologic și integritatea fizică[128-129].

Obiectivul principal al prezentului studiu este de a dezvolta și caracteriza un material de bolus rentabil, fabricat acasă, compus din glicerină și agenți adezivi. Acest nou bolus este conceput pentru a fi reutilizabil, ușor de utilizat și viabil din punct de vedere economic, cu proprietăți adaptate pentru a asigura acceptabilitatea clinică și reproductibilitatea în aplicațiile de radioterapie superficială.

Masă II.1 Proprietățile materialelor de bolus clinic selectate

Bolus Material	Compoziție	Proprietăți	Siguranță	Transparență
Superflab – Gel	Gel pe bază de apă cu polimer acrilic	Gel grosime uniformă, $\rho = 1,02 \text{ g/cm}^3$	Aprobat de FDA	Semi-transparent
Pelete termoplastice Aquaplast	Polimer organic hidrofil	Pulbere amestecată cu apă, $\rho = 1,02 \text{ g/cm}^3$	Aprobat de FDA	Transparent (formă modelabilă); opac după întărire
Ceară	Ceară hidrocarburi	de Inflexibil; ceară naturală economică	Aprobat de FDA	Opac

Împreună cu colegii mei accentuăm rolul critic pe care îl joacă plasarea consecventă și precisă a materialului bolus pe parcursul fracțiunii zilnice de radioterapie (RT). [2A] Cercetarea oferă dovezi clare că variabilitatea poziționării bolusului poate duce la discrepanțe semnificative între distribuția planificată a dozei calculată în timpul planificării tratamentului și doza reală livrată în cele din urmă țintei anatomice. Astfel de diferențe au implicații clinice importante, deoarece variațiile neintenționate ale dozei de suprafață și țintă ar putea compromite eficacitatea generală a radioterapiei și ar putea avea un impact potențial asupra rezultatelor pacienților.



Cifra II-4 Imagini clinice CBCT și CT fuzionate care demonstrează importanța menținerii unui contur regulat și a unei suprafețe plane în regiunea expusă a pacientului. (a) Peretele toracic al pacientului cu o suprafață neplană are ca rezultat formarea de goluri de aer; (b, c) O suprafață plană permite aderența optimă a materialului bolusului pe piele, minimizând golurile de aer și asigurând o livrare eficientă a dozei.

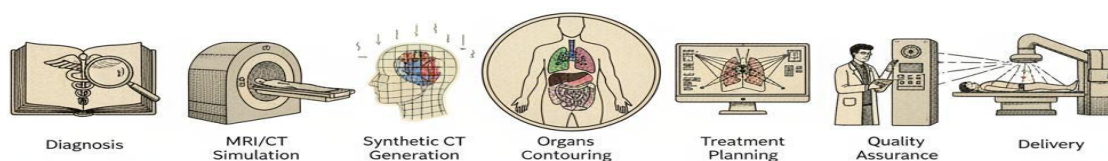
Aceste rezultate subliniază necesitatea verificării meticuloase și ajustării plasării bolusului cu fiecare fracțiune de tratament. Ar trebui implementate protocoale de evaluare de rutină pentru a detecta și corecta orice abateri în poziționarea bolusului, asigurându-se astfel că distribuția dozei dorite este reprodusă fidel în toate sesiunile. Asigurarea unui contact precis între materialul bolusului și suprafața pielii pacientului este deosebit de esențială în tratarea leziunilor superficiale sau cu contururi neregulate, unde este mai probabil să apară goluri de aer sau nealinieri, crescând riscul de subdozare a zonelor critice.

Rezultatele sugerează că o atenție sporită la managementul bolusului ar putea îmbunătăți substanțial atât calitatea tratamentului, cât și siguranța pacientului în practica clinică zilnică. Mai mult, acest studiu evidențiază importanța dezvoltării tehnologiilor avansate sau a strategiilor de flux de lucru care vizează standardizarea aplicațiilor în bolus. Astfel de inovații pot include verificarea bazată pe imagistică, matrițe specifice pacientului sau soluții de poziționare automată care reduc și mai mult variabilitatea între fracții.

În concluzie, menținerea plasării optime a bolusului pe parcursul fiecărei fracțiuni de radioterapie este fundamentală pentru atingerea obiectivelor terapeutice planificate. Cercetarea continuă și îmbunătățirile tehnologice sunt recomandate pentru a sprijini profesioniștii din domeniul sănătății în acest demers, maximizând în cele din urmă beneficiile clinice ale utilizării bolusului în radioterapia cu fascicul extern și contribuind la îmbunătățirea îngrijirii pacienților și a controlului local al bolilor. [2A]

III. Capitolul Inovații în materialele bolus și practicile dozimetrice pentru radioterapia bazată pe RMN: linii directoare, limitări și noi dezvoltări

Fluxul de lucru clinic pentru tratamentul cu radioterapie este susținut de o serie de etape bine definite, interdependente, concepute pentru a asigura cele mai înalte standarde de acuratețe, siguranță și eficacitate terapeutică (Figura III-1.).



Cifră III-1 Schema fluxului de lucru care ilustrează procesul de radioterapie pentru diagnosticul și tratamentul cancerului.

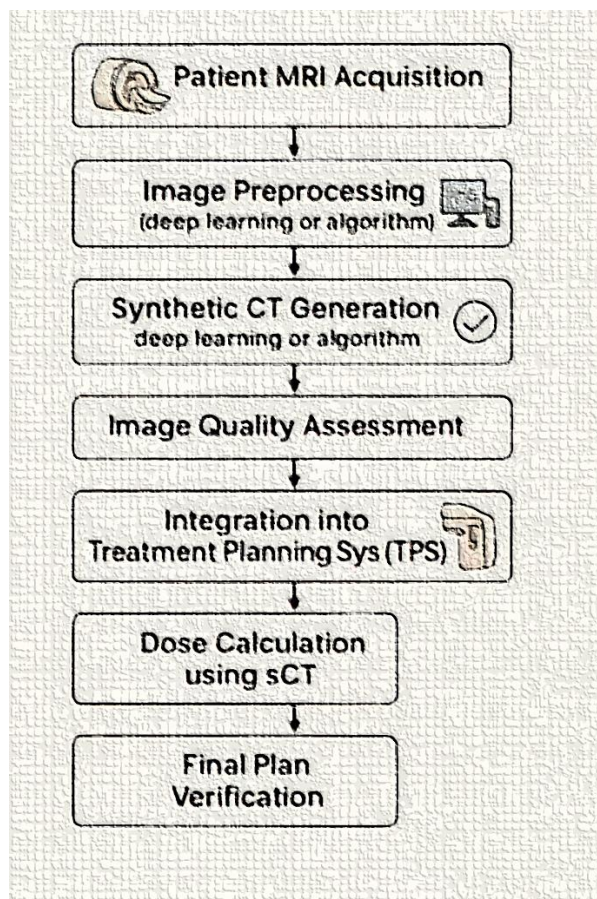
Implementarea generării sCT într-un flux de lucru de radioterapie, mai ales atunci când se bazează pe RMN, oferă mai multe avantaje. RMN-ul oferă un contrast superior al țesuturilor moi în comparație cu CT, permițând o delimitare mai precisă a tumorii și OAR, ceea ce este crucial în regiunile anatomice cu definiție slabă a CT (de exemplu, creier, prostată și cap și gât). Utilizarea sCT acoperă decalajul prin furnizarea hărții densității electronice necesară pentru calculul precis al dozei fără a expune pacienții la radiații ionizante suplimentare de la o a doua scanare CT. Această abordare eficientizează fluxul de lucru, îmbunătățește precizia delimitării țintei și îmbunătățește confortul pacientului, contribuind în cele din urmă la o livrare mai precisă a tratamentului și la rezultate clinice mai bune. Imaginile sintetice de tomografie computerizată (sCT) derivate din imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) au apărut ca o alternativă viabilă la scanările CT convenționale pentru planificarea tratamentului cu radioterapie. Această abordare permite eliminarea erorilor de înregistrare inerente imagisticii multimodale, îmbunătățind astfel precizia spațială în delimitarea țintei. Mai mult, utilizarea

exclusivă a RMN-ului pentru vizualizarea anatomică și calculul dozei reduce costurile și expunerea la radiații ionizante pentru pacienți ca urmare a scanărilor CT suplimentare. În prezent, soluțiile sCT aprobate de CE și FDA sunt disponibile clinic pentru anumite regiuni anatomice, inclusiv pelvis, creier, cap și gât. Între timp, dezvoltarea și validarea unor metodologii mai sofisticate de învățare profundă (DL) pentru a genera sCT pentru alte site-uri anatomice sunt în curs de desfășurare în cercetarea în curs. [89-100]

III.1 Avantajele sCT în radioterapia numai RMN

Tomografia computerizată sintetică (sCT), în special cele generate prin inteligență artificială pentru radioterapia numai RMN, oferă mai multe avantaje distincte care abordează limitările clinice și operaționale cheie ale fluxurilor de lucru convenționale bazate pe CT.

Prin eliminarea cerinței atât pentru RMN, cât și pentru CT, sCT simplifică logistica, reduce programările pacienților și poate reduce costurile totale prin evitarea scanării duplicate și a resurselor asociate. În plus, acceptă un randament mai rapid al pacienților și un timp de așteptare mai mic.



Cifra III-2 Reprezentarea diagramatică a procesului de generare a CT sintetic (sCT) din RMN.

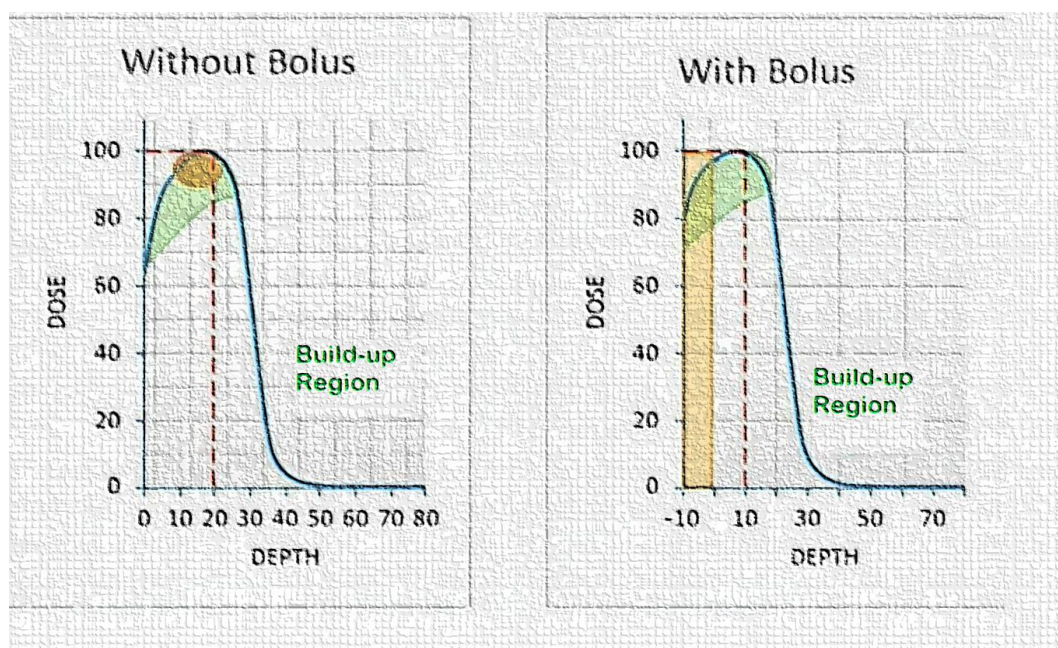
III.2 Ghidul bolusului și standardul de practică

Aplicarea materialelor în bolus în radioterapia postmastectomie (PMRT) reprezintă un aspect critic al optimizării distribuției dozei de suprafață și al îmbunătățirii controlului local al tumorii. Raționamentul clinic pentru utilizarea bolusului a fost discutat pe larg în literatura recentă și evidențiat de Kaidar-Person et al., al căror studiu colaborativ Delphi a adunat o cohortă multidisciplinară de experți internaționali pentru a evalua sistematic dovezile existente și a obține un consens asupra indicațiilor și protocoalelor pentru aplicarea bolusului în PMRT[44]. Această inițiativă de referință a subliniat eterogenitatea modelelor de practică între instituții, precum și disparitățile semnificative în ceea ce privește grosimea bolusului, programul și selecția materialelor. Absența studiilor prospective

randomizate care să abordeze aceste variabile a împiedicat, până în prezent, dezvoltarea unor ghiduri internaționale definitive, contribuind astfel la variabilitatea rezultatelor clinice și la potențialul de toxicitate crescută legată de tratament.

III.3 Regiunea de acumulare și provocarea dozei de suprafață

În radioterapia cu fascicul de fotoni de megatensiune, una dintre caracteristicile fizice inerente este fenomenul cunoscut sub numele de efect de acumulare a dozei. Spre deosebire de fasciculele de kilotensiune care își depun energia lângă suprafață, fotonii de megatensiune (de exemplu, 6 MV sau mai mare) au o doză de suprafață relativ mică, cu depunerea maximă a dozei care are loc la câțiva milimetri sub suprafața pielii, de obicei la o adâncime denumită D_{max} . Acest comportament, deși avantajos pentru a economisi pielea sănătoasă suprapusă în tumorile adânci, prezintă provocări semnificative atunci când volumul țintă include țesuturi superficiale sau cutanate.



Cifra III-3 Ilustrarea regiunii de acumulare și a modificării locului dozei maxime (D_{max}) după aplicarea bolusului.

Pentru a aborda această limitare, în practica clinică este utilizat un material echivalent cu țesuturile cunoscut sub numele de bolus. Un bolus acționează eficient ca un strat de țesut surogat, deplasând regiunea de acumulare spre suprafața pielii. Prin plasarea acestuia direct pe pielea pacientului, acumularea de radiații are loc în interiorul bolusului, asigurându-se că doza maximă este administrată exact la sau în apropierea straturilor dermice. Această tehnică îmbunătățește atât efectul tumoricid, cât și omogenitatea distribuției dozei în zona de tratament.

III.5 Conceptualizarea unui nou material de bolus

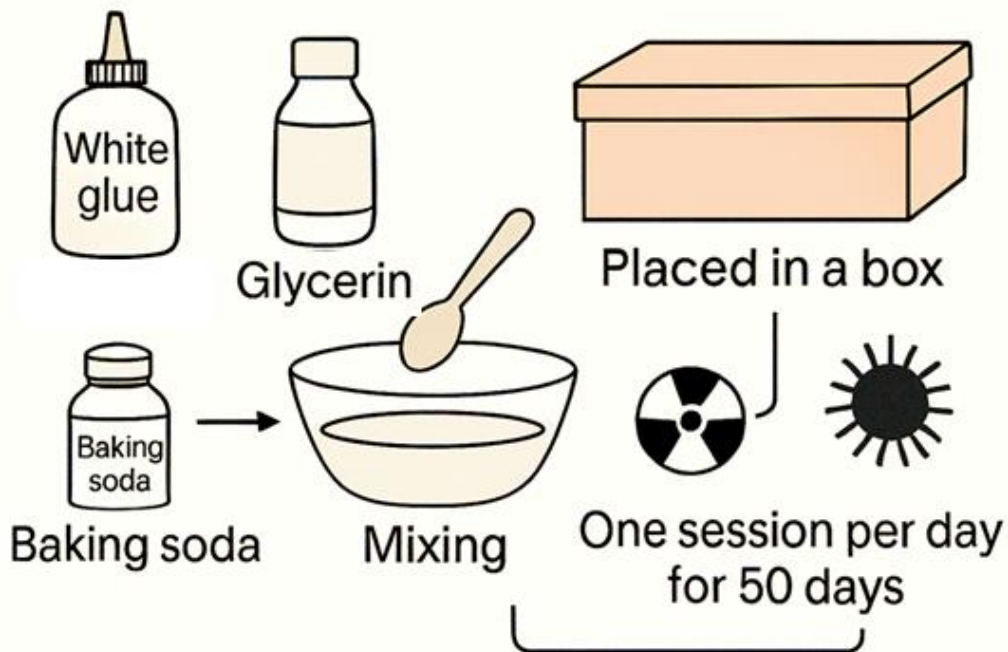
Dezvoltarea acestui material a fost ghidată de un set de cerințe practice și clinice:

- Echivalența țesuturilor, asigurând caracteristici adecvate de atenuare a radiațiilor.
- Flexibilitate și modelabilitate, permițând conformarea precisă a suprafețelor neregulate ale corpului.
- Reutilizarea sau ușurința de fabricare, promovând implementarea clinică eficientă.
- Biocompatibilitate și non-toxicitate, pentru a permite contactul direct cu pielea umană.
- Fezabilitate economică, asigurând accesibilitatea într-o varietate de instituții clinice.

III.5.1 Glicerina ca componentă cheie

Glicerina (sau glicerolul) este un alcool higroscopic, trihidroxilic, cu aplicații extinse în industria farmaceutică datorită proprietăților sale non-toxice, hidratante și plastifiante. Din punct de vedere al densității, glicerina se apropie de cea a țesuturilor biologice moi ($\sim 1,26 \text{ g/cm}^3$), ceea ce o face un candidat excelent pentru echivalența țesuturilor în fabricarea bolusului. În plus, glicerina menține flexibilitatea și vâscozitatea pe o gamă largă de temperaturi, ceea ce este avantajos pentru modelare și confortul pacientului.

Acetatul de polivinil (PVA) este un polimer sintetic cu proprietăți adezive și de formare a filmelor puternice. În dispersie apoasă (de exemplu, lipici alb), prezintă o elasticitate bună în timp ce păstrează forma.



Cifra III-4 Ilustrare schematică a procesului de preparare a materialului de bolus turnabil și a procesului de iradiere.

III.6 Obiectivele și domeniul de aplicare al cercetării

Scopul central al acestei cercetări este de a dezvolta, caracteriza și evalua un material de bolus pe bază de glicerină-PVA care depășește problemele de conformitate și spațiu de aer observate în sistemele convenționale de bolus. Studiul este împărțit în următoarele obiective cheie:

- Dezvoltarea materialelor: Pentru a formula și optimiza un amestec de glicerină și adeziv PVA potrivit pentru uz clinic ca bolus de radioterapie.
- Caracterizare fizică și mecanică: Pentru a evalua elasticitatea, densitatea, transparența și proprietățile de aderență a suprafeței bolusului fabricat.

- Evaluare radiologică: Pentru a efectua teste dozimetrice - inclusiv doza procentuală de adâncime (PDD), analiza dozei de suprafață și evaluările omogenității dozei - în câmpuri clinice de fotoni și electroni.
- Analiză comparativă: Pentru a compara performanța noului bolus față de produsele comerciale convenționale atât în fantome uniforme, cât și în fantome antropomorfe care simulează geometria clinică.
- Implementare clinică și studiu de fezabilitate: Pentru a evalua aplicațiile potențiale în scenarii de planificare a tratamentului din lumea reală, concentrându-se inițial pe cazurile de cancer de sân post-mastectomie cu invazie superficială.

III.7 Semnificația studiului

Prin abordarea limitărilor cheie ale tehnologiilor existente în bolus, această cercetare își propune să contribuie cu o soluție practică și clinic superioară care îmbunătățește conformitatea dozei, reproductibilitatea tratamentului și rezultatele generale ale pacienților în radioterapie. Noul bolus este de așteptat nu numai să demonstreze o mai mare adaptabilitate la site-uri anatomice complexe, ci și să ofere avantaje potențiale în ceea ce privește flexibilitatea producției, costul și confortul pacientului.

Rezultatele acestui capitol au fost publicate parțial în lucrare (10.1016/j.radonc.2024.110387) și la conferințe naționale și internaționale (1 - 6)).

IV. Capitolul Tehnici dozimetrice și metrice imagistice în radioterapie: caracterizarea fasciculului, evaluarea dozei de adâncime și măsurători ale unităților Hounsfield pentru evaluarea materialului bolus

Acest capitol prezintă metodologia și rezultatele unei evaluări dozimetrice cuprinzătoare a materialului bolus pe bază de glicerină-PVA, concentrându-se în mod special pe dozimetria absolută, testarea dozei de adâncime procentuală (PDD) și analiza unității Hounsfield (HU). Aceste teste au fost concepute pentru a compara noul bolus cu materialul comercial standard și pentru a stabili adecvarea acestuia pentru utilizarea clinică în radioterapia cu fascicul extern.

IV.1 Parametrii acceleratorului liniar și al fasciculului

Toate măsurătorile dozimetrice au fost efectuate folosind un accelerator liniar medical Elekta Infinity echipat cu energii fotonice de 6 MV, 10 MV și cu energii electronice de 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV și 15 MeV. Pentru testare, a fost utilizată o dimensiune standard a câmpului de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, cu distanța sursă-suprafață (SSD) setată la 100 cm.

Noul bolus a fost preparat în plăci turnate la comandă de grosimi diferite (0,5 cm, 1,0 cm și 1,5 cm) pentru testare comparativă cu un Superflab comercial, Klarity Gel Bolus KSR-3005, bolus de dimensiuni echivalente.

IV.2 Dozimetria absolută

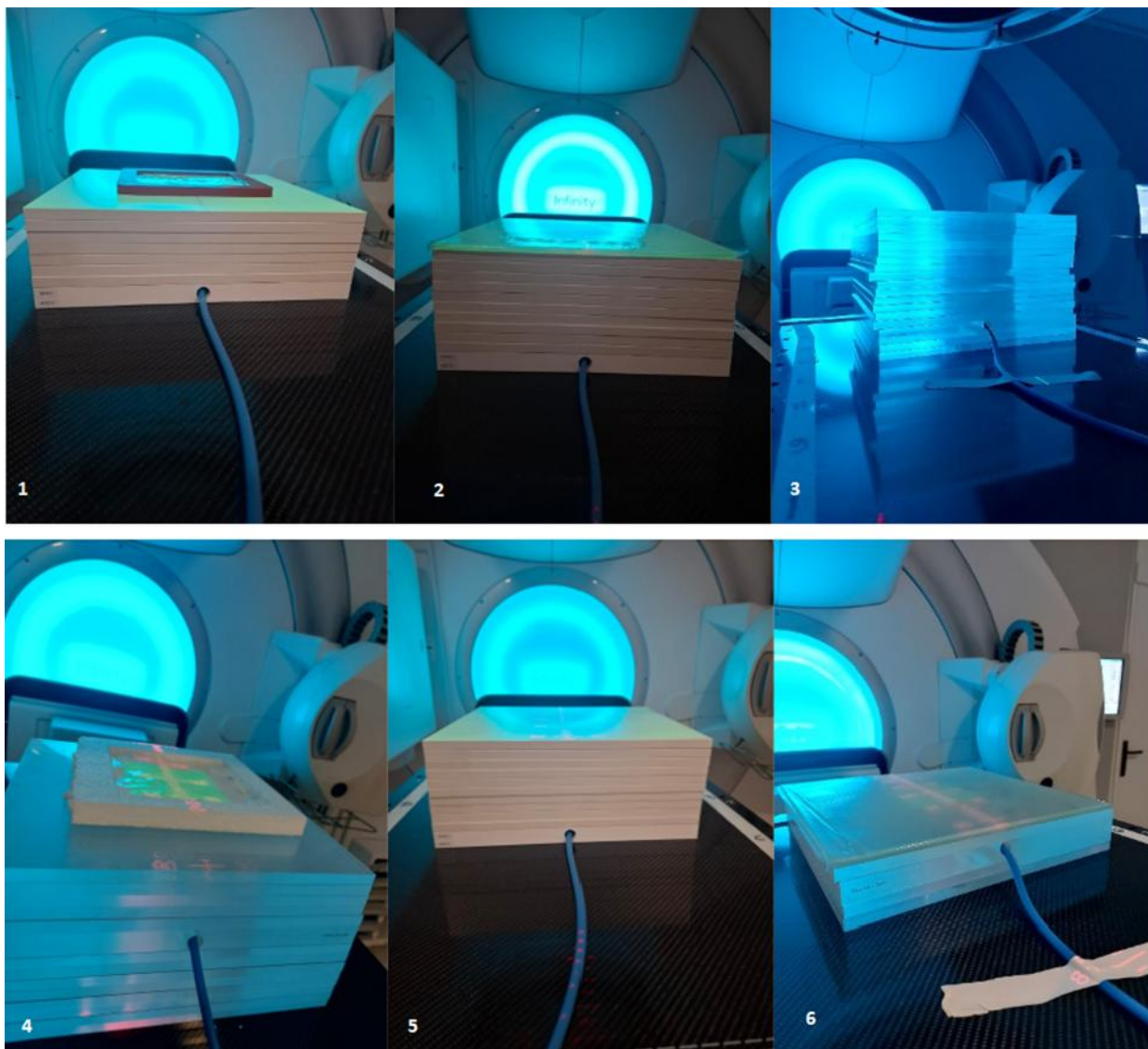
Pentru a evalua proprietățile de atenuare și transmiterea dozei noului bolus în comparație cu un standard cunoscut în condiții de referință, s-au efectuat măsurători de doză absolută într-o fantomă de apă solidă folosind o cameră de ionizare de tip Fermier de 0,6 cc (PTW 30013) conectată la un electrometru PTW UNIDOS conform protocolului AIEA TRS-398.

Diferența de doză absorbită a fost utilizată pentru a calcula atenuarea relativă introdusă de materialele din bolus.

Factorul de atenuare este exprimat ca fracția din fasciculul inițial de raze X care este absorbit sau împrăștiat pe unitate de grosime a materialului. Este de obicei notat cu μ și este măsurat în unități de lungime inversă, cum ar fi pe centimetru (cm^{-1}) sau pe milimetru (mm^{-1}).

Masă IV.1 Au fost efectuate măsurători ale factorului de atenuare pentru trei tipuri diferite de materiale în bolus folosind radiații fotonice de 6 MV. Măsurătorile repetate au fost efectuate la o distanță sursă-suprafață (SSD) de 100 cm cu un câmp pătrat de $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

Tip bolus	fără bolus	Material bolus superflab	Material bolus Aquaplast	Material bolus pe bază de glicerină
Sarcină electrică	sarcină electrică (nC)	sarcină electrică (nC)	sarcină electrică (nC)	sarcină electrică (nC)
	18.15	17.9	17.89	17.81
	18.15	17.9	17.89	17.8
	18.16	17.89	17.89	17.81
	18.16	17.9	17.89	17.82
	18.16	17.91	17.88	17.82
	18.15	17.89	17.9	17.83
	18.16	17.9	17.88	17.82
	18.16	17.9	17.9	17.82
	18.16	17.91	17.9	17.82
	18.18	17.89	17.9	17.83
Medie	18.16	17.90	17.89	17.82
Factorul de atenuare	1	1.005	1.004	0.996



Cifră IV-1 Configurația de măsurare pentru determinarea factorului de atenuare a diferitelor materiale în bolus

Măsurători ale dozei de adâncime IV.3% (PDD)

Măsurătorile PDD sunt rezumate mai jos. Principalele observații includ:

- Fără bolus, $D_{\max}$ a apărut la aproximativ 1,5 cm pentru fasciculul de fotoni de 6 MV.
- Cu ambele materiale în bolus, $D_{\max}$ s-a deplasat mai aproape de suprafață, așa cum era de așteptat.

- Bolusul glicerină-PVA a produs o doză de suprafață de ~91%, comparativ cu ~92% cu Superflab și ~48% fără bolus.
- Curba PDD pentru noul bolus a urmat-o îndeaproape pe cea a Superflab în toate regiunile de acumulare și scădere, diferențele rămânând în limita $\pm 1,5\%$.

Aceste rezultate confirmă faptul că bolusul propus elimină eficient regiunea de acumulare și oferă o dozare adecvată la suprafață.

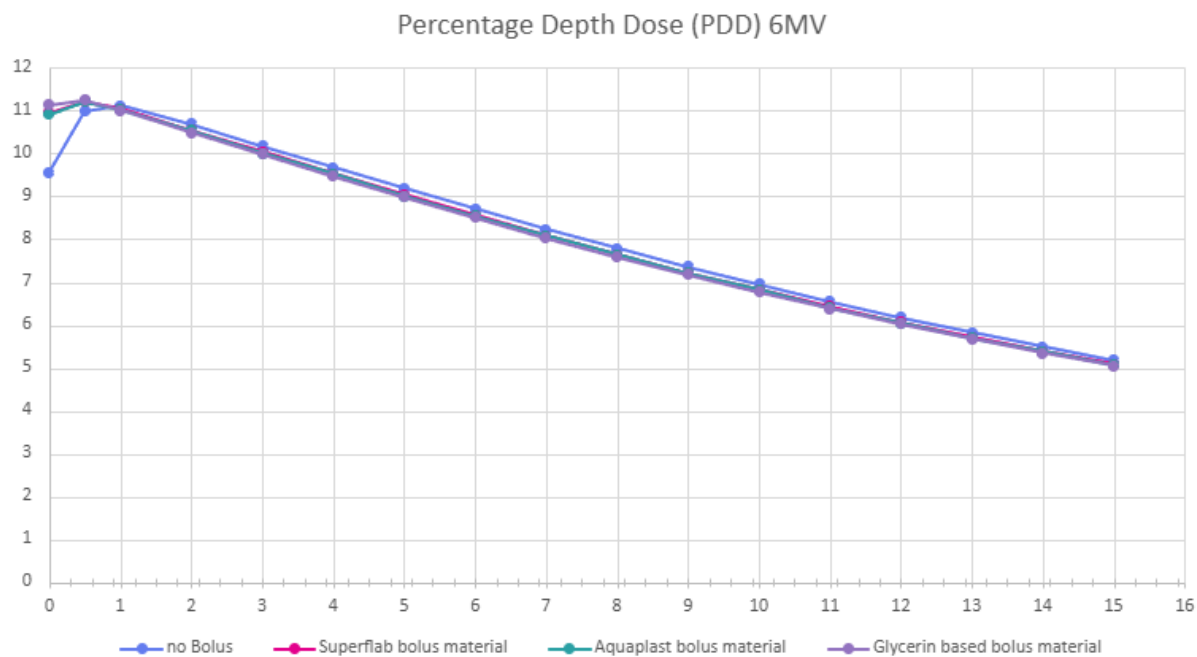
Caracterizarea profilului de adâncime-doză a fasciculelor de fotoni în prezența noului material în bolus și validarea poziției $D_{\max}$.

Măsurătorile PDD au fost efectuate într-o fantomă RW3 echivalentă cu apă folosind o cameră de ionizare Semiflex 3D (PTW 31021).

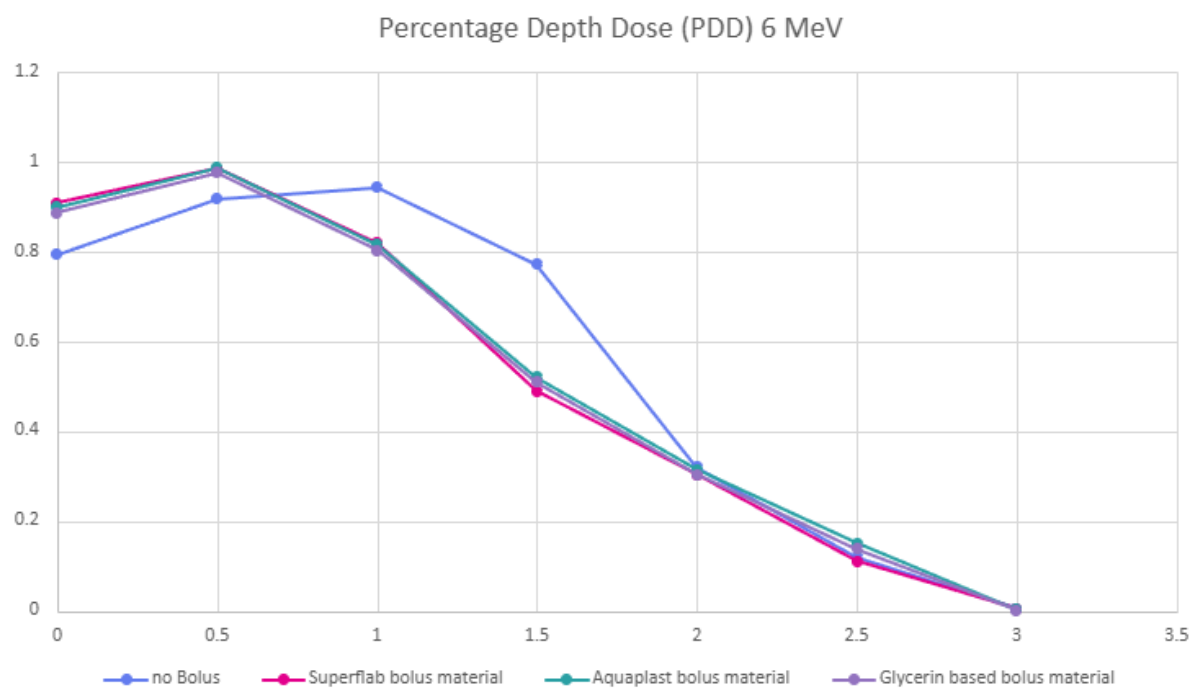
Măsurătorile au fost efectuate cu:

- Fără bolus (fascicul deschis),
- Bolus Superflab comercial de 1 cm,
- Bolus dezvoltat de 1 cm (PVA-glicerină).

Treptele de adâncime au variat de la 0 mm la 50 mm, cu eșantionare mai densă (1 mm) în apropierea suprafeței pentru a captura regiunea de acumulare. Toate testele au fost efectuate cu SSD = 100 cm, dimensiunea câmpului $10 \times 10 \text{ cm}^2$ și fasciculul de fotoni de 6 MV. Curbele PDD au fost normalizate la citirea dozei maxime ($D_{\max}$) pentru fiecare configurație pentru a facilita comparația.



Cifra IV-2 Profiluri PDD măsurate pentru 6 fotoni MV cu și fără materiale bolus



Cifra IV-3 Profiluri PDD măsurate pentru electroni de 6 MeV cu și fără materiale bolus

Acest subcapitol detaliază un protocol experimental riguros pentru măsurarea curbelor PDD pentru o gamă de energii megavoltage relevante clinic de fotoni și electroni folosind un accelerator liniar Elekta Infinity. Aceste date sunt ulterior utilizate pentru a cuantifica și compara efectele a trei materiale distincte în bolus asupra distribuțiilor de adâncime și doză pe axa centrală, oferind astfel o bază bazată pe dovezi pentru aplicații clinice și cercetări ulterioare.

Experimentele au fost efectuate cu un accelerator liniar clinic Elekta Infinity, furnizând fascicule de fotoni la 6 MV și 10 MV și fascicule de electroni la 6, 9 și 12 MeV. Aceste energii au fost alese pentru a cuprinde majoritatea scenariilor de tratament întâlnite în departamentele de radioterapie clinică.



Cifră IV-4 Ilustrare fotografică a configurației experimentale utilizate pentru analiza materialului bolus și evaluarea consistenței.

IV.3.1 Semnificația dozei procentuale de adâncime în radioterapie și implicațiile sale clinice

În radioterapie, livrarea exactă a radiațiilor la volumul țintă, minimizând în același timp expunerea la țesuturile sănătoase din jur este de cea mai mare importanță. Unul dintre instrumentele fundamentale utilizate pentru caracterizarea și optimizarea distribuției dozei de radiații este curba dozei de adâncime procentuală (PDD). Curbele PDD oferă informații valoroase despre comportamentul

fasciculului de radiații pe măsură ce pătrunde prin corpul pacientului, permițând profesioniștilor din domeniul sănătății să ia decizii informate cu privire la planificarea și livrarea tratamentului.

Curba PDD reprezintă doza relativă de radiații în funcție de adâncimea dintr-un mediu, de obicei apă sau un material echivalent cu apă. Adâncimea este măsurată de la suprafața mediului, iar doza este exprimată ca procent din doza maximă (d_{max}) observată în mediu.

Masă IV.2 Valori măsurate ale dozei procentuale de adâncime (PDD) pentru trei materiale de bolus la 6 MV energie fotonică

Adâncime (cm)	fără bolus	Material bolus superflab	Material bolus Aquaplast	Material bolus pe bază de glicerină
0	9.571	10.96	10.92	11.14
0.5	10.99	11.22	11.21	11.24
1	11.12	11.05	11.03	11
2	10.7	10.55	10.55	10.49
3	10.18	10.04	10	9.981
4	9.682	9.535	9.534	9.476
5	9.19	9.041	9.004	8.981
6	8.708	8.559	8.543	8.5
7	8.239	8.082	8.076	8.034
8	7.787	7.641	7.631	7.592
9	7.355	7.218	7.214	7.171
10	6.947	6.816	6.816	6.776
11	6.555	6.427	6.398	6.382
12	6.178	6.063	6.045	6.019
13	5.826	5.715	5.7	5.67
14	5.493	5.382	5.384	5.346

15	5.172	5.076	5.067	5.041
----	--------------	--------------	--------------	--------------

Masă IV.3 Valori măsurate ale dozei procentuale de adâncime (PDD) pentru trei materiale în bolus la 6 MeV energie electronică

Adâncime (cm)	fără bolus	Material bolus superflab	Material bolus Aquaplast	Material bolus pe bază de glicerină
0	0.794	0.909	0.9	0.888
0.5	0.918	0.985	0.988	0.976
1	0.944	0.819	0.816	0.804
1.5	0.772	0.489	0.521	0.509
2	0.321	0.304	0.315	0.303
2.5	0.12	0.11	0.15	0.138
3	0.004	0.004	0.003	0.001



Cifra IV-5 Documentarea fotografică a pregătirii bolusului și a configurației experimentale utilizate pentru evaluarea HU

IV.3 Analiza unității Hounsfield (HU)

Determinarea echivalenței radiologice a materialului bolus în ceea ce privește numărul CT, care este esențial pentru calcularea dozei sistemului de planificare a tratamentului (TPS).

Pentru a evalua radiotransparența noului material în bolus, a fost efectuată o analiză comparativă folosind imagistica prin tomografie computerizată (CT). Mai exact, valorile unității Hounsfield (HU) ale materialelor noastre experimentale în bolus au fost măsurate și comparate cu cele ale omologilor disponibili comercial. Rezultatele indică faptul că concentrația de glicerină din formulă influențează semnificativ radiovizibilitatea materialului; un conținut mai mare sau mai mic de glicerină a dus la modificări proporționale ale valorilor HU, modulând astfel gradul de similitudine cu materialele echivalente țesuturilor.

Bolusul a fost scanat folosind un simulator CT Siemens Somatom folosind protocoale standard de imagistică clinică (120 kVp, grosime felie de 1 mm).

Măsurătorile regiunii de interes (ROI) au fost efectuate pe felii axiale care conțin:

- Aer
- Material fantomă echivalent cu apă
- Material bolus comercial
- Probă de bolus glicerină-PVA

Numărul mediu CT (în unități Hounsfield) a fost calculat pentru fiecare material dintr-un ROI de 1 cm².

Rezultatele dozimetriei absolute au arătat că noul bolus a introdus caracteristici de atenuare a dozei, cum ar fi bolusul comercial. Special:

Masă IV.4 Diferențele de atenuare a dozei în materialele de bolus modelabile, determinate prin dozimetrie absolută

Material	Doză măsurată la adâncime de 2 cm (cGy)	% Diferență față de lipsa bolusului
Fără bolus	100.0	0.000 %

Bolus superflab (1 cm)	99.37	0.006 %
Bolus termoplastic 1 cm	99.19	0.008 %
Bolus glicerină-PVA (1 cm)	98.92	0.010 %

Aceste descoperiri sugerează caracteristici de atenuare aproape echivalente, demonstrând fezabilitatea materialului de a replica proprietățile standard echivalente cu țesuturile.

Valorile unității Hounsfield pentru fiecare material sunt prezentate în tabelul de mai jos:

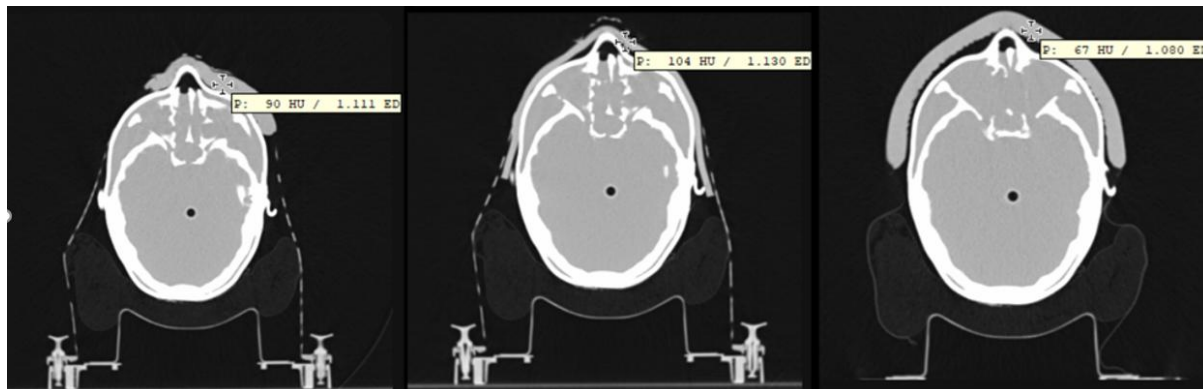
Masă IV.5 Valori unitare Hounsfield pentru diferite materiale

Material	Valoarea medie a HU	Abatere standard
Aer	-998	±3
Fantomă echivalentă cu apă	0	±5
Bolus comercial Superflab	84	±12
Bolus glicerină-PVA	91	±6
Bolus termoplastic	104	±7

Valoarea HU a bolusului glicerină-PVA s-a dovedit a fi într-un interval acceptabil de 91 ± 6 , indicând că radiodensitatea sa este comparabilă cu țesuturile moi și materialele existente în bolus. Discrepanța mică se încadrează bine în toleranța de calibrare CT utilizată de majoritatea software-urilor TPS, sugerând că nu există niciun efect advers asupra acurateții calculului dozei.

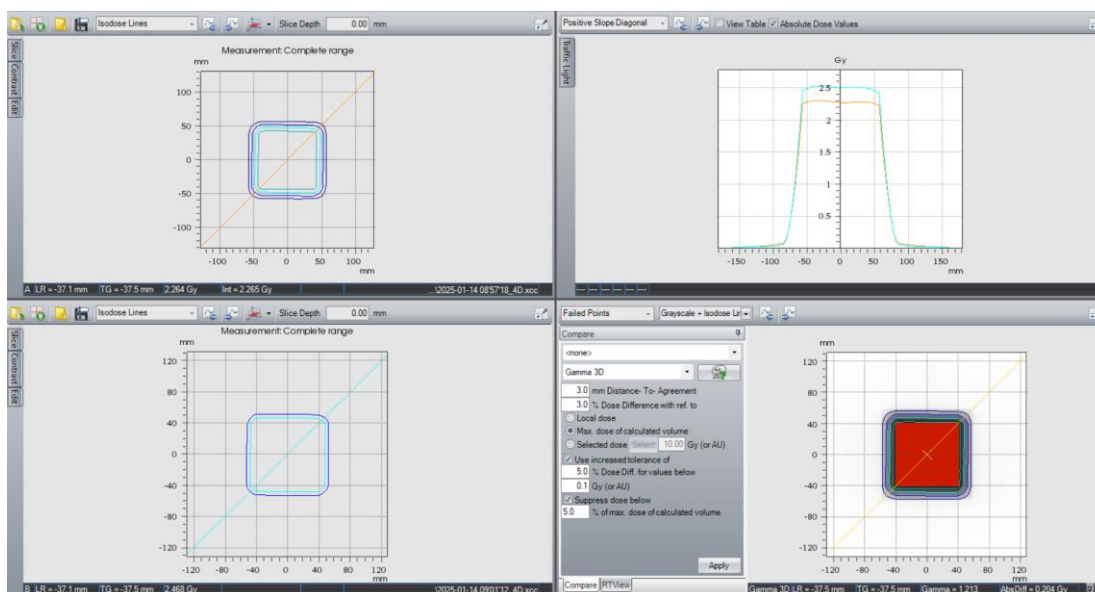
Rezultatele testelor dozimetrice indică faptul că materialul în bolus glicerină-PVA nou formulat prezintă atenuare a dozei, îmbunătățirea suprafeței și proprietăți radiologice care sunt în concordanță cu cerințele clinice pentru materialele de bolus echivalente țesutului. Rezultatele PDD și ale dozimetriei absolute confirmă capacitatea sa de a reproduce efectul de deplasare a acumulării, potrivitându-se cu

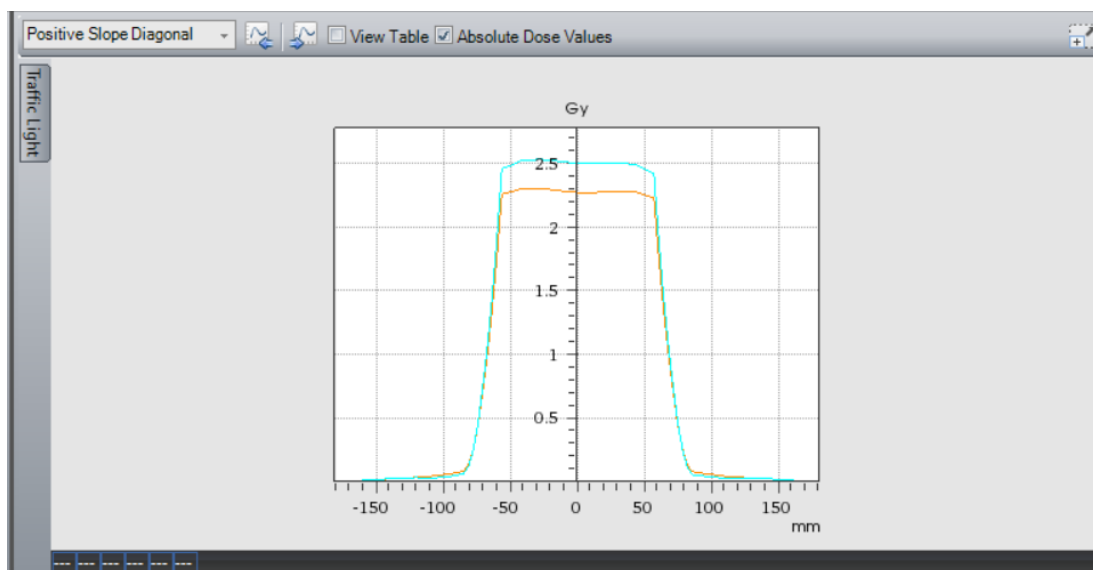
performanța materialului comercial Superflab. Mai mult, valorile HU bazate pe CT confirmă compatibilitatea materialului cu sistemele de planificare a tratamentului care utilizează curbe de calibrare HU-densitate.



Cifra IV-6 Imagine CT a fantomei PRIME comparând unitățile Hounsfield (HU) pentru un bolus modelabil personalizat și două materiale comerciale în bolus

Testarea dozimetrică a bolusului glicerină-PVA a demonstrat viabilitatea sa clinică ca alternativă la sistemele convenționale de bolus în radioterapie. Îndeplinește criteriile fizice și radiologice esențiale pentru utilizarea în terapia cu fascicul de fotoni, în special în scenariile care necesită o doză de suprafață crescută. Aceste rezultate validează bolusul pentru studii ulterioare în aplicații specifice pacientului și integrarea fluxului de lucru clinic.





Cifră IV-7 Evaluarea uniformității grosimii în materialele de bolus turnabile și verificarea caracteristicilor de atenuare folosind un detector de matrice 2D

Pentru a evalua uniformitatea materialului atât în ceea ce privește grosimea, cât și proprietățile de atenuare, au fost efectuate măsurători suplimentare folosind un detector bidimensional (2D). Materialul bolusului nu influențează forma profilului grinzii, deoarece simetria și planeitatea rămân neschimbate.

Rezultatele acestui capitol sunt în curs de evaluare ca lucrare trimisă (Număr manuscris: EJMP-D-25-00314 Titlul manuscrisului: Dezvoltarea și caracterizarea unui material nou pe bază de glicerină ca bolus clinic în radioterapie, Jurnal: Physica Medica în revizuire IF 2.7) și au fost prezentate la conferințe naționale și internaționale.

V. Discuție la capitol

Radioterapia rămâne una dintre modalitățile de bază în tratamentul cancerelor de piele și a cancerului de sân cu infiltrație tegumentară, oferind intenție curativă sau paliativă în funcție de stadiul bolii și de factorii specifici pacientului. În astfel de cazuri, natura superficială a leziunilor impune provocări specifice în ceea ce privește depunerea optimă a dozei în volumul țintă și la suprafața pielii.

Utilizarea unui material în bolus reprezintă o metodă stabilită de a crește doza de suprafață prin deplasarea eficientă a regiunii de acumulare mai aproape de piele. Prin plasarea unui material echivalent cu țesutul pe suprafața pacientului, fasciculele de fotoni depun doza la adâncimi mai mici, asigurându-se că doza prescrisă cuprinde în mod adecvat componenta superficială a volumului țintă. Fără utilizarea bolusului, poate apărea o subdozare semnificativă a regiunilor tegumentare sau infiltrate de piele, compromițând în cele din urmă ratele de control local. Prin urmare, în cazurile de cancer de sân cu infiltrație a peretelui toracic sau a pielii și în tumorile maligne cutanate primare, utilizarea corectă a materialului bolus nu este opțională, ci mai degrabă o parte integrantă a strategiei de tratament.

Una dintre limitările practice ale foilor de bolus standard este apariția golurilor de aer între anatomia neregulată a suprafeței pacientului și materialul bolus plat. Astfel de goluri de aer pot modifica semnificativ distribuția dozei, reducând doza dorită la nivelul pielii și creând puncte fierbinți în regiunile adiacente. Materialele de bolus modelabile au avantajul de a se conforma îndeaproape anatomiei pacientului, minimizând astfel neregulile și eliminând spațiile de aer interpus.

Deși aplicarea bolusului este o practică bine recunoscută, variabilitatea poziționării sale zilnice poate reprezenta o sursă de incertitudine în radioterapie. Studiul nostru, "Poate poziția zilnică a materialului bolus să influențeze tratamentul cu radioterapie?", a furnizat dovezi că inconsecvențele în plasarea

bolusului pot avea un impact direct asupra dozei livrate atât la volumul țintă planificat (PTV), cât și la organele cu risc (OAR). Prin urmare, reproductibilitatea poziționării bolusului este critică, deoarece schimbările sau plasările greșite de la o zi la alta pot duce la subdozarea zonelor tumorale superficiale sau la iradierea neintenționată a țesuturilor normale adiacente.

Primul pas în abordarea acestor consecvențe clinice a fost convocarea unui comitet mixt compus din medici, fizicieni și radioterapeuți. Această abordare multidisciplinară a permis identificarea punctelor de eșec și a facilitat dezvoltarea unui cadru pentru a reduce incertitudinile care decurg din utilizarea bolusului. Comitetul a subliniat necesitatea unei clasificări specifice pacientului, în care indivizii sunt evaluați și identificați sistematic în funcție de cerința lor de bolus. O astfel de evaluare structurată asigură că indicația pentru bolus este clară și utilizarea acestuia este justificată, aliniind procedurile tehnice la nevoile individualizate ale pacienților.

Având în vedere aceste constatări, este evident că standardizarea în aplicarea bolusului este justificată. Dezvoltarea unor linii directoare clare și bazate pe dovezi pentru poziționarea bolusului ar atenua variabilitatea tehnică și ar promova consecvența între centrele de tratament

VI. Concluzie

Ratele de incidență a cancerului continuă să prezinte fluctuații dinamice la nivel global, influențate de factori precum expunerile la mediu, predispozițiile genetice, schimbările stilului de viață și accesibilitatea asistenței medicale. Această variabilitate subliniază nevoia critică și tot mai mare de îmbunătățire continuă a diagnosticului, tratamentului și managementului pacienților cancerului. Dintre diferitele tipuri de cancere, cancerul de piele și cancerul de sân cu invazie tegumentară (cutanată) reprezintă provocări clinice semnificative datorită localizării lor anatomice și implicării suprafeței pielii în procesul bolii.

În contextul tezei mele, m-am concentrat pe două obiective principale. În primul rând, am investigat influența poziționării bolusului asupra rezultatelor tratamentului, așa cum este prezentat în articolul intitulat "Poate poziția zilnică a materialului bolus să influențeze tratamentul cu radioterapie?" Acest studiu, realizat în colaborare cu mentorii și colegii mei, a subliniat importanța critică a consecvenței în plasarea zilnică a materialelor în bolus pe parcursul radioterapiei. Deși datele statistice nu au demonstrat o variație extrem de semnificativă a rezultatelor bazate exclusiv pe deplasarea bolusului, implicațiile clinice rămân netriviale. Trebuie să ne amintim că tratăm ființe umane și chiar și inconsecvențe minore pot influența eficacitatea terapeutică și calitatea vieții pacientului. Prin urmare, variabilitatea poziționării bolusului nu trebuie trecută cu vederea sau considerată acceptabilă doar pe baza nesemnificativității statistice. Acest studiu a contribuit, de asemenea, la conturarea fluxului de lucru al tratamentului cu radioterapie, evidențiind atât evoluția continuă a modalităților de imagistică de la CT la RMN și CT sintetic (sCT), cât și absența persistentă a procedurilor de operare standardizate (SOP)

Obiectivul principal al tezei mele a implicat dezvoltarea și caracterizarea unui nou material bolus. Recunoscând limitările bolusurilor comerciale disponibile în

prezent, inclusiv costul, rigiditatea și adaptabilitatea la anatomia pacientului, am propus și testat un bolus de casă compus în principal din glicerină. Acest material a fost conceput pentru a fi ieftin, ușor de modelat și practic pentru utilizare în departamentele clinice cu resurse limitate. De-a lungul testelor practice, s-a observat că bolusul pe bază de glicerină și-a păstrat proprietățile fizice în timp atunci când este depozitat într-un mediu închis. Mai mult, analizele dozimetrice comparative între bolusul de glicerină de casă și materialele standard comerciale de bolus nu au evidențiat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește performanța. Aceste descoperiri susțin viabilitatea clinică potențială a acestui material alternativ, în special în mediile cu venituri mici și medii, unde accesul la produse comerciale poate fi limitat.

În ciuda rezultatelor încurajatoare, cercetarea a evidențiat și o problemă mai largă: absența protocoalelor standardizate pentru aplicarea și poziționarea bolusului în timpul radioterapiei. Există o nevoie urgentă de a dezvolta și implementa atât liniile directoare naționale, cât și internaționale care să ofere instrucțiuni clare privind selecția, pregătirea și plasarea materialelor în bolus. O astfel de standardizare este esențială pentru a minimiza variabilitatea între operatori, pentru a asigura reproductibilitatea tratamentului și pentru a optimiza rezultatele terapeutice.

În concluzie, această teză evidențiază rolul multifacțat al materialelor în bolus în administrarea eficientă a radioterapiei pentru cancerul de piele și de sân cu afectare tegumentară. Subliniază importanța consecvenței în poziționarea bolusului și prezintă o alternativă viabilă și ieftină la bolusurile comerciale. Cu toate acestea, inovația tehnologică singură este insuficientă. Implementarea sistematică a celor mai bune practici, protocoale standardizate și cooperarea globală este esențială dacă vrem să traducem aceste progrese în îmbunătățiri semnificative în îngrijirea cancerului.

Lista publicațiilor

1. AVillegas F, Dal Bello R, Alvarez-Andres E, Dhont J, Janssen T, Milan L, Robert C, **Salagean GA**, Tejedor N, Trnková P, Fusella M, Placidi L, Cusumano D. Challenges and opportunities in the development and clinical implementation of artificial intelligence based synthetic computed tomography for magnetic resonance only radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2024 Sep;198:110387. doi:10.1016/j.radonc.2024.110387. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38885905. **IF 5.3, AIS 1.559**
2. A **Salagean GA**, Bálint Z, Poortmans P, Portik D. Can the daily position of bolus material influence radiotherapy treatment? *Rep Pract Oncol Radiother.* 2025 Feb 19;29(6):732-739. doi:10.5603/rpor.104013. PMID: 40104657; PMCID: PMC11912895. **IF 2.0 AIS 0.32**
3. A **Ghizela Ana Maria Salagean**, Krisztina Varga, Zoltan Balint, Daniel Portik. In Vivo Lens Dosimetry in a Case of En Face Electron Adjuvant Radiotherapy for Cutaneous Nasal Bridge Basal Cell Carcinoma – a Case Report. *JMRO.* 1 October 2023. iiI. 2. 71 - 77. DOI:10.53011/JMRO.2023.02.09
4. A Manuscript Number: EJMP-D-25-00314 Manuscript Title: Development and characterization of a novel material based on glycerine as clinical bolus in radiation therapy, *Journal: Physica Medica under review* **IF 2.7, AIS 0.714**

Prezentări la conferințe internaționale și naționale

- 1) 03/06/2022 – 04/06/2022 Cluj-Napoca **Oral presentation** Lector at " Modern radiotherapy techniques" Postgraduate course for RTTs, XV edition Presentation "Internal Audit -Bolus Positioning " SRROM
- 2) 13/10/2022 – 15/10/2022 Cluj-Napoca **Oral presentation** Lector at National Congress of the Romanian Society of Radiotherapy and Medical Oncology 2022, Presentation: Dosimetric Results Of Electron Radiotherapy For Nasal Bridge Basal Cell Carcinoma SRROM
- 3) 27/03/2023 – 28/03/2023 London, UK (Hybrid event) **Oral presentation** Speaker at "Scholars International Conference on Physics and Quantum Physics" Presentation : "Comparison of Treatment Planning Techniques for a Synchronous Bilateral Breast Cancer Patient in the Setting of a Hypo fractionated Approach"

Physics Conference | Physics Meet | Atomic Physics Conferences | Physics Conference 2023| UK | London | Asiapacific | Italy | UK | USA | Europe | Middle East | 2023 | Scholars Conferences
- 4) 11/07/2023 – 12/07/2023 Paris, France **Oral presentation** Speaker - Global Summit on Breast and Women's Cancer Presentation : Comparison Of Volumetric Modulated Arc Therapy Vs. Helical Tomotherapy Treatment Planning In A Case Of Implanted Breast Tissue Expander Speaker Guidelines | Breast and Women's Cancer 2023 | Breast Cancer Conferences | Women Cancer Conferences | Scholars Conferences
- 5) 04/11/2022 – 05/11/2022 Oradea **Poster** National Congress of Medical Physicist Poster: Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy Vs. Helical Tomotherapy Treatment Planning in a Case of Implanted Breast Tissue Expander XX-a Conferinta Nationala de Fizica Medicala 2022

- 6) 2023- **Digital Poster** at European Society for Radiotherapy and Oncology Congress- Daily Bolus Position Variability with Dosimetric Implications in Adjuvant Breast Cancer Radiotherapy ESTRO2023 - Ghizela Ana Maria Salagean, *Romania* Presentation Number: PO-2306 Abstract book (ESTRO - Session Item)
- 7) 2025 - **Digital Poster** at European Society for Radiotherapy and Oncology Congress- Characterization of a homemade moldable material to be used as bolus in radiotherapy Presenter: Ghizela Ana Maria Salagean, *Romania* Presentation Number: E25-183 ESTRO - Programme

Bibliografie

- [1] Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- [2] Nakashima J, Duong H. Radiation Physics. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet accessed on 23.07.2025]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 32119402.
- [3] Yan Q, Dong H, Su J, Han J, Song B, Wei Q, et al. A review of 3D printing technology for medical applications. Engineering. 2018;4:729-742.
- [4] Mavili ME, Canter HI, Saglam-Aydinatay B, Kamaci S, Kocadereli I. Use of three-dimensional medical modeling methods for precise planning of orthognathic surgery. J Craniofac Surg. 2007;18:740-747.
- [5] Author(s). Electron therapy. In: ScienceDirect Topics [Internet accessed on 23.07.2025]. Elsevier; Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/electron-therapy>
- [6] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. "Statistics at a glance, 2022." Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Available: gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf
- [7] Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen B, Kroman N, Offersen B, Bodilsen A, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival—a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Acta Oncol (Madr). 2018;57:19–25. doi:10.1080/0284186X.2017.1403042.
- [8] Aras S, Tanzer İO, İkizceli T. Dosimetric comparison of Superflab and specially prepared bolus materials used in radiotherapy practice. Eur J Breast Health. 2020 Mar 31;16(3):167-170. doi:10.5152/ejbh.2020.5041.

- [9] Sekartaji G, et al. Comparison of dosimetry characteristics from some bolus materials for 6 and 10 MV photon beam radiation therapy. J Phys: Conf Ser. 2020;1505:012028. doi:10.1088/1742-6596/1505/1/012028.
- [10] Khan Y, Villarreal-Barajas JE, Udowicz M, Sinha R, Muhammad W, Abbasi AN, Hussain A. Clinical and dosimetric implications of air gaps between bolus and skin surface during radiation therapy. J Cancer Ther. 2013;4(7):1251–7. doi: 10.4236/jct.2013.47147.
- [11] Taweap T. Interaction of radiation with matter [Internet accessed on 25.07.2025]. In: Proceedings of the Thai Society of Radiological Technologists (TSRT). 2019 Available from: <https://www.tsrt.or.th/a/wp-content/uploads/2019/05/2-Taweap-Interaction-TSRT-2019-1.pdf>
- [12] Photoelectric effect. In: Wikipedia, The Free Encyclopedia [Internet accessed on 23.07.2025]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Photoelectric_effect
- [13] Rayleigh scattering. In: ScienceDirect [Internet accessed on 23.07.2025]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/rayleigh-scattering>
- [14] Kaidar-Person O, Dahn HM, Nichol AM, Boersma LJ, de Ruyscher D, Meattini I, et al. A Delphi study and international consensus recommendations: the use of bolus in the setting of postmastectomy radiation therapy for early breast cancer. Radiother Oncol. 2021 Nov;164:115-121. Epub 2021 Sep 24. doi:10.1016/j.radonc.2021.09.012.
- [15] Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol. 2015 Jan;114(1):3-10. Epub 2015 Jan 24. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.030.
- [16] Villegas F, Dal Bello R, Alvarez-Andres E, Dhont J, Janssen T, Milan L, et al. Challenges and opportunities in the development and clinical implementation of artificial intelligence based synthetic computed tomography

- for magnetic resonance only radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2024 Jun 15;198:110387. doi:10.1016/j.radonc.2024.110387.
- [17] Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer*. 1997;76(1):100-106. doi:10.1038/bjc.1997.343.
- [18] Beadle BM, Liao KP, Elting LS, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, et al. Improved survival using intensity modulated radiation therapy in head and neck cancers: a SEER-Medicare analysis. *Cancer*. 2014;120:702-710.
- [19] Kamomae T, Itoh Y, Okudaira K, Nakaya T, Tomida M, Miyake Y, et al. Dosimetric impact of dental metallic crown on intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy for head and neck cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2016;17:234-245.
- [20] Didona A, Lancellotta V, Zucchetti C, Panizza BM, Frattegiani A, Iacco M, et al. Is volumetric modulated arc therapy with constant dose rate a valid option in radiation therapy for head and neck cancer patients? *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018;23:175-182.
- [21] Puri DR, Chou W, Lee N. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: dosimetric advantages and update of clinical results. *Am J Clin Oncol*. 2005;28:415-423.
- [22] Wojcicka JB, Lasher DE, McAfee SS, Fortier GA. Dosimetric comparison of three different treatment techniques in extensive scalp lesion irradiation. *Radiother Oncol*. 2009;91:255-260.
- [23] Kudchadker RJ, Antolak JA, Morrison WH, Wong PF, Hogstrom KR. Utilization of custom electron bolus in head and neck radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2003;4:321-333.
- [24] Moyer RF, King GA, Hauser JF. Lead as surface bolus for high-energy photon and electron therapy. *Med Phys*. 1986;13:263-266.
- [25] Vyas V, Palmer L, Mudge R, Jiang R, Fleck A, Schaly B, et al. On bolus for megavoltage photon and electron radiation therapy. *Med Dosim*. 2013;38:268-273.

- [26] Butson MJ, Cheung T, Yu P, Metcalfe P. Effects on skin dose from unwanted air gaps under bolus in photon beam radiotherapy. *Radiat Meas*. 2000;32:201-204.
- [27] Chandarana H, Wang H, Tijssen RHN, Das IJ. Emerging role of MRI in radiation therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Dec;48(6):1468-1478. doi: 10.1002/jmri.26271. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30194794; PMCID: PMC6986460.
- [28] Li F, Hu W, Li H, Li B, Wang Y. Bolus Use in Postmastectomy Radiation Therapy for Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2025 Jan-Dec;24:15330338251344521. doi: 10.1177/15330338251344521. Epub 2025 Jun 9. PMID: 40485247; PMCID: PMC12158797.
- [29] Chandarana H, Wang H, Tijssen RHN, Das IJ. Emerging role of MRI in radiation therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Dec;48(6):1468-1478. doi:10.1002/jmri.26271. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6986460/>
- [30] Wen N, Cao Y, Cai J. Editorial: Magnetic Resonance Imaging for Radiation Therapy. *Front Oncol*. 2020 Apr 15. Available from: <https://www.frontiersin.org/research-topics/9123/magnetic-resonance-imaging-for-radiation-therapy/magazine>
- [31] Heilemann G, Adebahr S, Barbiero F, et al. Increasing Quality and Efficiency of the Radiotherapy Treatment Planning Workflow. *JCO Clin Cancer Inform*. 2023;7:e2300005. doi:10.1200/CCI.23.00005. Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/CCI.23.00005>
- [32] Umair Khan. A Gentle Introduction to Synthetic CT. LinkedIn. [Internet accessed on 23.07.2025]. Available from: <https://www.linkedin.com/pulse/gentle-introduction-synthetic-ct-umair-khan>
- [33] DiVA Portal. Generating Synthetic CT Using Diffusion Models. [Internet accessed on 23.07.2025] Available from: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1743603/FULLTEXT01.pdf>

[34] Ebeam Machine. Top 5 Benefits of Electron Beam Radiation Therapy.
[Internet accessed on 23.07.2025] Available from:
<https://ebeammachine.com/top-5-benefits-of-electron-beam-radiation-therapy/>