

A Review on the Application of 3D Printing Technology in Radiotherapy for Breast Cancer

Seyed Hamid Zoljalali Moghaddam¹,
Reza Shamsabadi²,
Hamed Ghaffari¹,
Seied Rabi Mahdavi³,
Hamid Reza Baghani⁴

¹ MSc in Medical Physics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² PhD in Nuclear Physics, Department of Physics, Faculty of Science, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

³ Associate Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Physics, Faculty of Science, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

(Received March 11, 2020 ; Accepted April 7, 2020)

Abstract

Breast cancer is considered as one of the main causes of cancer death in women. Early diagnosis and treatment, especially by modern technologies play major roles in management of breast cancer. Radiation therapy is known as one of the main treatment options for breast cancer. Nowadays, 3D printing technology is also used to rapidly construct objects with high quality. Many studies have shown the positive effects of this technology on the results of cancer radiation therapy. The aim of this study was to review the application of 3D printing technology in treatment of breast cancer by mega voltage electron and photon beams, including bolus, applicators, immobilizer devices, and compensators. Creating personalized treatment devices by 3D printing technology reduces treatment errors, therefore, the prescribed dose is increased in the treatment area and subsequently improves treatment outcomes. In spite of the valuable benefits of this technology, there are some disadvantages such as size limitations and the number of materials used for printing. Indeed, recent studies are trying to fix the shortcomings of 3D printing technologies in clinical applications.

Keywords: breast cancer, radiotherapy, 3D printing, bolus, applicator, fixator, compensator

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (188): 185-200 (Persian).

* Corresponding Author: Seyed Hamid Zoljalali Moghaddam - School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: zoljalali.h@tak.iuums.ac.ir)

مروری بر کاربردهای تکنولوژی چاپ سه بعدی در پرتودرمانی سرطان پستان

سید حمید ذوالجلالی¹ مقدم

رضا شمس آبادی²

حامد غفاری¹

سید ربیع مهدوی³

حمیدرضا باغانی⁴

چکیده

سرطان پستان به عنوان یکی از مهم ترین عوامل مرگ و میر در میان زنان می باشد. تشخیص و درمان زودهنگام، به خصوص با استفاده از تکنولوژی های جدید، نقش به سزایی در مدیریت صحیح سرطان پستان دارد. پرتودرمانی به عنوان یکی از گزینه های اصلی برای معالجه و مدیریت سرطان پستان شناخته شده است. امروزه از تکنولوژی چاپ سه بعدی، برای نمونه سازی سریع اشیاء با کیفیت و دقت بالا، استفاده می شود. مطالعات زیادی نشان داده اند که این تکنولوژی در بهبود عملکرد روش های پرتودرمانی سرطان نقش مهمی دارد. بنابراین، هدف از مطالعه مروری حاضر بیان کاربردهای تکنولوژی چاپ سه بعدی در درمان سرطان پستان توسط باریک های الکترونی و فوتونی مگاولتاژ، می باشد. کاربردهای تکنولوژی چاپ سه بعدی در مطالعه حاضر شامل بلوس، اپلیکاتورها، وسایل ثابت کننده پرتودرمانی حین عمل و جبران کننده ها می باشند. تولید وسایل درمانی شخصی با استفاده از تکنولوژی چاپ سه بعدی منجر به کاهش خطاهای درمانی می شود، بنابراین دوز تجویزی در ناحیه درمانی افزایش یافته و متعاقباً منجر به بهبود نتایج درمانی می شود. شایان ذکر است علاوه بر مزایای بسیار ارزش این تکنولوژی، می توان به معایبی همچون محدودیت در اندازه چاپ و تعداد مواد مورد استفاده برای چاپ اشاره کرد که مطالعات انجام گرفته در حال حاضر سعی در رفع کاستی های حاصل از تکنولوژی چاپ سه بعدی در کاربردهای کلینیکی دارند.

واژه های کلیدی: تکنولوژی چاپ سه بعدی، پرتودرمانی، سرطان پستان، بلوس، اپلیکاتور، ثابت کننده، جبران کننده

مقدمه

سرطان پستان، شایع ترین سرطان در میان زنان می باشد و به عنوان اولین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در میان زنان شناخته شده است. مطالعات آماری انجام شده نشان می دهند که موارد بروز سرطان پستان در زنان در حال افزایش می باشد. بیش ترین موارد ابتلا به سرطان

پستان در سال 87 با 8424 مورد گزارش شده است به طوری که بیش ترین میان بروز در استان تهران و کم ترین میزان گزارش شده در استان کهگیلویه و بویراحمد و در محدوده سنی 50 تا 55 سالگی می باشد. با این حال، سرطان پستان در ایران در حال افزایش بوده

E-mail: zoljalali.h@tak.iuums.ac.ir

مؤلف مسئول: سید حمید ذوالجلالی - مقدم - تهران، بزرگراه همت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی

1. کارشناس ارشد فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

2. دکتری فیزیک هسته ای، گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

3. دانشیار و متخصص فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

4. استادیار، گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

تاریخ دریافت: 1399/1/19 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/1/31 تاریخ تصویب: 1399/4/15

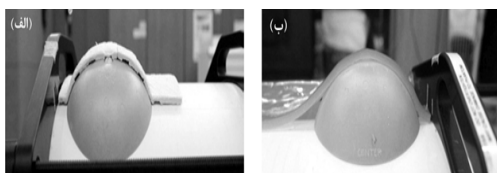
دوز، فانتوم‌ها و چندین دستگاه دیگر جهت بهبود عملکرد روش پرتودرمانی به خود اختصاص داده است (8-11). اخیراً مطالعات متعددی در حوزه کاربرد تکنولوژی چاپ سه‌بعدی به انجام رسیده است، لذا این مقاله مروری، به کاربردهای اساسی این تکنولوژی در پرتودرمانی سرطان پستان می‌پردازد. در ادامه هریک از کاربردها به‌طور مجزا بیان شده و مزایای تکنولوژی چاپ سه‌بعدی در هر حوزه مورد بررسی قرار گرفته است.

1- بلوس:

درمان ضایعات سطحی در نزدیکی سطح پوست مشکلاتی را به همراه دارد (7)، به‌طوری‌که یکی از دغدغه‌های اصلی در پرتودرمانی، حفاظت پوست در درمان انواع سرطان‌ها می‌باشد. بنابراین، یک ماده انباشت (مانند بلوس) به منظور افزایش دوز سطح و بهبود یکنواختی دوز با جبران بافت از دست رفته، در تماس مستقیم با سطح پوست بیمار، قرار می‌گیرد (12-14). ماده سازنده بلوس باید بدون بو، بدون چسبندگی و بی‌ضرر برای پوست باشد. یکی از کاربردهای اساسی بلوس، انتقال خطوط هم‌دوز به سمت سطح بدن بیمار است. در سرطان پستان استفاده از بلوس در رادیوتراپی بعد از ماستکتومی، احتمال بروز عارضه در بافت طبیعی ریه همان طرف را کاهش می‌دهد (15). یکی از شاخص‌های اساسی در استفاده از بلوس، میزان تطابق قرارگیری بیش‌تر با سطح بدن بیمار است که موجب کاهش فاصله هوایی در سطوح نامنظم بدن بیمار می‌شود (16). وجود سطوح نامنظم، امکان ایجاد شکاف‌های هوایی ناخواسته در زیر بلوس، به دلیل عدم تطابق کافی بین بلوس و سطح بدن بیمار، را تشدید می‌کند. لذا، استفاده از تکنولوژی چاپ سه‌بعدی در طراحی هرچه دقیق‌تر بلوس، بیش از پیش ضروری به‌نظر می‌رسد. در سال‌های اخیر استفاده از روش‌های چاپ سه‌بعدی برای پرتودرمانی مورد توجه واقع شده است، به‌طوری‌که چاپگر سه‌بعدی می‌تواند به‌طور ایده‌آل یک بلوس جامد و بدون شکاف

و در سال‌های اخیر به عنوان رایج‌ترین بدخیمی در میان زنان ایرانی گزارش شده است، بروز این بیماری به‌خصوص در استان‌های مرکزی و شمالی کشور به‌طور قابل ملاحظه‌ای در حال افزایش می‌باشد (1). جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی رایج‌ترین شیوه‌های درمانی در درمان سرطان می‌باشند (2). تقریباً بیش از دو سوم بیماران سرطانی توسط پرتودرمانی بهبود می‌یابند (3). هدف اصلی در پرتودرمانی، انتقال حداکثر دوز به تومور و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی ناشی از درمان است. در دهه‌های گذشته، فن‌آوری‌های نوین پرتودرمانی مانند پرتودرمانی با شدت تعدیل‌یافته (Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT)، پرتودرمانی با هدایت تصویر (Image-guided radiation therapy; IGRT)، پرتودرمانی استریوتاکتیک (Stereotactic radiosurgery; SRS)، پرتودرمانی بدن استریوتاکتیک (stereotactic body radiotherapy; SBRT) و طراحی درمان سه‌بعدی در براکی‌تراپی معرفی شده است. این چنین پیشرفت‌هایی در روش‌های پرتودرمانی، منجر به افزایش دوز در ناحیه تومور و در عین حال کاهش دوز دریافتی توسط بافت‌های سالم ناحیه درمانی شده است (4-7). بنابراین، اجرای دقیق بالینی طراحی درمان، از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. اگرچه ظهور فن‌آوری‌های جدید پرتودرمانی منجر به کاهش خطاهای مرتبط با بازسازی هندسه بیمار شده است، اما هم‌چنان نقاط ضعف موجود در این روش‌ها، موجب کاهش دقت و سودمندی روش درمانی به‌کار رفته خواهد شد. تکنولوژی چاپ سه‌بعدی یک روش نوید بخش در طراحی درمان محسوب می‌شود که می‌تواند در درمان هر شخص به صورت اختصاصی تأثیرگذار باشد. شایان ذکر است در سال‌های اخیر، علاقه بسیار زیادی برای استفاده از تکنولوژی چاپ سه‌بعدی در فرآیند پرتودرمانی به‌وجود آمده است. امروزه، توجهات بسیاری در استفاده از این تکنولوژی جهت ساخت لوازم جانبی مخصوص بیمار، اصلاح‌کننده‌های

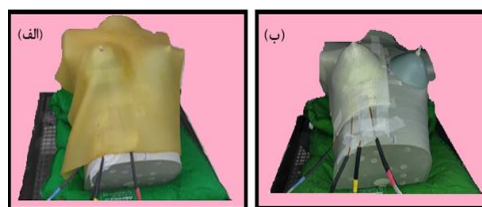
پرداختند (20)، محل قرارگیری بلوس در ناحیه دلخواه (Regions of Interest; ROI) بر روی فانتوم قفسه سینه با ضخامت 5 میلی متر بررسی شد. مطالعه آن‌ها در اندازه‌گیری دوز در 13 نقطه توسط دوزیمتر لومینسانس نوری تحریک شده (Optically Stimulated Luminescence Dosimeter; OSLD) انجام گرفت (تصویر شماره شماره 2).



تصویر شماره 2: نحوه قرارگیری الف) بلوس سه بعدی و ب) بلوس تجاری بر روی فانتوم رندو (RANDO)

درصد میانگین تغییرات دوز اندازه‌گیری شده بین بلوس تجاری و بلوس سه بعدی طراحی شده، به ترتیب 2/3 درصد و 0/7 درصد برای Tomo-Direct و Tomo-IMRT بود. تغییرات دوز اندازه‌گیری شده، نشان دهنده قرارگیری هرچه بهتر بلوس‌های چاپ شده سه بعدی با بدن بیمار می‌باشد. بلوس سه بعدی در پرتودرمانی خارجی به دلیل تطابق بهتر با بدن بیمار، باعث کاهش فاصله هوایی در سطوح نامنظم بدن می‌گردد. ساخت بلوس مخصوص بیمار برای پرتودرمانی مناطق سطحی، به ویژه مناطقی که شکل نامنظم دارند، بسیار حائز اهمیت می‌باشد. این مطالعه نشان داد که بلوس چاپ شده سه بعدی در پرتودرمانی بعد از ماستکتومی، زمان تنظیم بیمار برای شروع یک پرتودرمانی با کمترین خطا را به صورت قابل توجه در مقایسه با بلوس استاندارد کاهش می‌دهد. در مطالعه دیگری که توسط Park و همکاران انجام شد، اهمیت استفاده از بلوس‌های چاپ شده سه بعدی جهت حفاظت از اندام‌های در معرض خطر (همانند قلب و ریه) مورد بررسی قرار گرفت. سطوح نامنظم در اطراف اندام‌های طبیعی در ناحیه پستان منجر به ناهمگنی دوز و در نتیجه موجب آسیب به ارگان‌های در معرض خطر (همانند قلب و ریه)

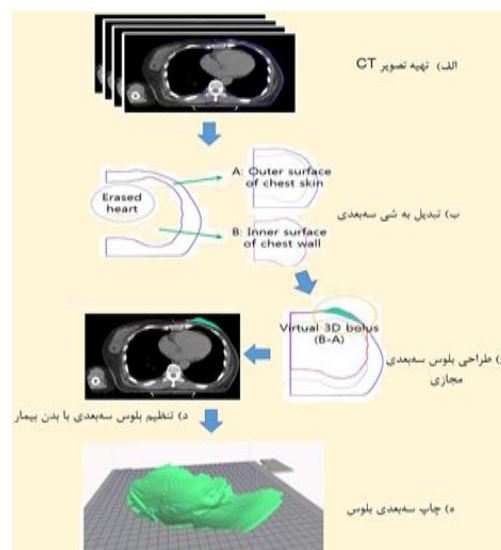
هوایی را ایجاد کند. در همین راستا، در سال 2016، Park و همکاران به بررسی امکان‌سنجی و مزایای استفاده از یک بلوس جامد پستان ساخته شده توسط تکنیک چاپ سه بعدی پرداختند (17). در این مطالعه، پلی‌لاکتیک اسید (Polylactic Acid; PLA) به عنوان ماده سازنده بلوس (18، 19) انتخاب شد. یک بلوس مخصوص پستان بیمار برای یک فانتوم آنتروپومورفیک (Anthropomorphic) چاپ شد و درمان واقعی بیمار مورد شبیه‌سازی قرار گرفت. در این مطالعه اثر اندازه‌های مختلف پستان و ضخامت بلوس بر توزیع دوز، بین بلوس تجاری و بلوس جامد چاپ شده سه بعدی نیز بررسی شد (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: قرار دادن دوزیمتر MOSFET برای اندازه‌گیری‌های دوز در زیر الف) بلوس Super-Flex و ب) بلوس PLA

توافق مطلوبی بین توزیع دوز برای یک بلوس مجازی تولید شده توسط سیستم طراحی درمان و بلوس ساخته شده از PLA وجود داشت. یافته‌های آن‌ها در استفاده از بلوس جامد چاپ شده سه بعدی در نهایت منجر به حداقل رساندن جا به جایی بلوس در تنظیم‌های روزانه گردید و در نهایت به غلبه بر اختلاف دوز ایجاد شده توسط شکاف‌های ناخواسته هوایی در پرتودرمانی سرطان پستان انجامید. همچنین مشخص شد، استفاده از ضخامت‌های بیش‌تر سبب بهبود پوشش دوز در ناحیه هدف می‌شود. علاوه بر این، Ha و همکاران به مقایسه بلوس چاپ شده سه بعدی با بلوس تجاری برای به حداقل رساندن شکاف‌های هوایی در درمان سرطان پستان، توسط پرتودرمانی با شدت تعدیل یافته (Tomo-IMRT) و حالت مستقیم (Tomo-Direct) با استفاده از توموتراپی،

خواهد شد. بلوس‌های چاپ شده سه‌بعدی در حین پرتودرمانی دیواره قفسه سینه، در شش بیمار مبتلا به سرطان پستان پس از ماستکتومی رادیکال اصلاح شده (Modified radical mastectomy; MRM)، همان طور که در تصویر شماره 3 قابل مشاهده است، توسط Park و همکاران مورد استفاده قرار گرفتند (21). به هنگام قرارگیری دو بلوس معمولی و چاپ شده سه‌بعدی بر روی دیواره قفسه سینه، دوزهای جذبی پوست و میانگین دوزهای تحویل شده به ریه و قلب مورد اندازه‌گیری قرار گرفتند.



تصویر شماره 3: توصیف شماتیک روش‌های مورد استفاده در مطالعه پارک و همکاران، از دستیابی به تصویر CT تا قرارگیری بلوس چاپ شده سه‌بعدی روی بیمار

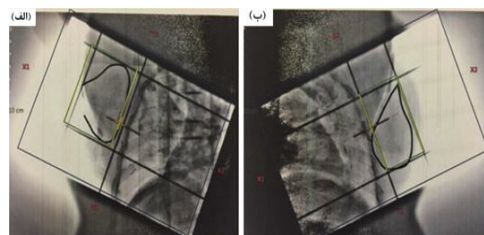
هم‌چنین، همگن بودن و انطباق توزیع دوز در دیواره قفسه سینه برای هر دو نوع بلوس معمولی و چاپ شده سه‌بعدی مورد توجه قرار گرفت. شاخص یکنواختی دوز روی پوست قفسه سینه هنگام استفاده از بلوس‌های چاپ شده سه‌بعدی بهبود یافت. هیستوگرام دوز - حجم (Dose-volume histogram; DVH) نشان داد که بلوس‌های چاپ شده سه‌بعدی منجر به کاهش میانگین دوز تا حدود 20 درصد به ریه همان طرف می‌شوند.

دقت تحویل دوز در استفاده از بلوس‌های چاپ شده سه‌بعدی، 3 درصد بهبود یافت. هم‌چنین، استفاده از بلوس‌های چاپ شده سه‌بعدی منجر به تطابق بیش‌تر دوز در دیواره قفسه سینه شد، به‌طوری که کم‌ترین آسیب در اندام‌های طبیعی به خصوص ریه‌ها وارد شد. بنابراین، استفاده معمول از بلوس‌های چاپ شده سه‌بعدی نسبت به بلوس‌های تجاری معمولی بر روی دیواره قفسه سینه، به‌عنوان یک روش درمانی مکمل و ضروری در حین پرتودرمانی پس از ماستکتومی محسوب می‌شود. به نظر می‌رسد MRM با استفاده از بلوس چاپ شده سه‌بعدی یک روش عملی و کم‌هزینه برای تولید بلوس بهینه شده برای درمان توسط باریکه الکترونی می‌باشد. این روش در بهبود انطباق سطوح هم‌دوز و هم‌چنین حفاظت از بافت‌های طبیعی در مجاورت ناحیه درمانی، مؤثر می‌باشد (21).

2-1 اپلیکاتورهای براکی‌تراپی

استفاده از تکنولوژی چاپ سه‌بعدی در پرتودرمانی توسط مطالعات بسیاری در سال‌های اخیر مورد بررسی قرار گرفته است و در براکی‌تراپی، از این تکنولوژی برای شخصی‌سازی قالب‌های سطحی سرطان پوست و اعمال‌کننده برای بیماران مبتلا به سرطان پستان و سر و گردن مورد استفاده قرار گرفته است (10، 26-22). الگوهای سفارشی سه‌بعدی نیز برای هدایت سوند یا کاشت ماده رادیواکتیو در سرطان سر و گردن و پروستات طراحی شده است (27، 28). هم‌چنین استفاده از این تکنولوژی در براکی‌تراپی بیماران مبتلا به سرطان پستان نیز گزارش شده است. چگونگی قرارگیری کاتترها در موقعیت‌های مناسب در براکی‌تراپی یکی از مشکلات اساسی در استفاده از این روش درمانی در درمان سرطان به‌شمار می‌رود. کاشت کاتترها ممکن است بلافاصله و یا حداکثر 20 هفته پس از عمل انجام شود (29). در کاشت حین عمل، حجم هدف مورد بحث قرار می‌گیرد، ولی در کاشت بعد از عمل، تعیین حجم

هدف توسط روش های تصویربرداری، معمولاً توسط توموگرافی کامپیوتری (Computed tomography; CT) انجام می شود (29). تصاویر CT برای تعیین دقیق حجم هدف بعد از عمل مورد استفاده قرار می گیرد. قرار گرفتن صحیح کاتتر در موقعیت مناسب، سبب دوزیمتری مطلوب و در نهایت موجب بهبود نتایج بالینی همراه با عود و میزان سمیت پایین در بیماران خواهد شد (30-32). به همین جهت روش مبتنی بر چاپ سه بعدی برای براکی تراپی HDR بینابینی پستان توسط Aristei و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، برای هر بیمار یک الگوی جداگانه تولید شد که بلافاصله قبل از کاشت در سینه بیمار قرار می گرفت (33). براکی تراپی بینابینی با دوز بالا و چند مرحله ای از نظر فنی پیچیده و وابسته به شخص است و همچنین نیاز به آموزش طولانی و مهارت های تخصصی دارد. علاوه بر این، کانتورینگ بر روی تصاویر توموگرافی کامپیوتری، در پیدا کردن حجم هدف مشکلاتی وجود دارد. مطالعه Aristei در سال 2019، منجر به تولید و اعتبارسنجی یک الگوی چاپ شده سه بعدی برای کمک به تعیین حجم هدف براکی تراپی بینابینی چند کاتتری در بیماران مبتلا به سرطان پستان شد (33). در بررسی این فرآیند 13 بیمار تحت مطالعه قرار گرفتند. حجم هدف توسط برش های CT مشخص شد و الگویی با فضای خالی مطابق با پیش بینی حجم هدف روی پوست بیمار توسط یک چاپگر سه بعدی تولید شد (تصویر شماره 4).



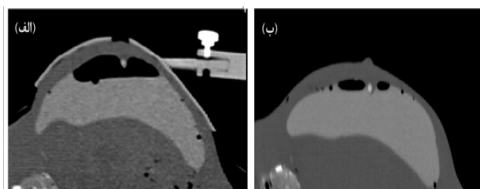
تصویر شماره 4: نمایی از تطابق بین الگوی سه بعدی (ناحیه radiopaque) و حجم استاندارد (مستطیل). الف: پرتوهای داخلی ب: پرتوهای خارجی، حاصل از شبیه سازی اشعه ایکس.

ارزیابی بصری و یافته های اشعه ایکس در بین 13 بیمار نشان داد که این روش موجب تعیین حجم دقیق هدف می شود. قالب های چاپی سه بعدی یک روش سریع، آسان و قابل اعتماد برای شخصی سازی حجم هدف بیماران با سرطان پستان را تشکیل می دهند و می توانند با اطمینان در مراکز درمانی مورد استفاده قرار گیرند.

3- وسایل ثابت کننده

در حال حاضر هیچ دستورالعملی برای بی حرکت سازی یا ثابت کردن پستان در بیماران مبتلا به سرطان پستان زود هنگام (Early Stage Breast Cancer; EBC) که تحت پرتودرمانی با دقت بالا (بجز برخی از بیماران که از امکانات ویژه استفاده می کنند) هستند، وجود ندارد (34). در حقیقت، پرتودرمانی کامل پستان (Whole breast irradiation; WBI)، که رایج ترین پرتودرمانی بعد از جراحی حفظ پستان (Breast conserving surgery; BCS) است (35) دقت بالایی برای ثابت کردن پستان ندارد. علاوه بر این، در مورد موقعیت قرارگیری بیمار در تثبیت پستان، نتایج کلی چندانی حاصل نشده است زیرا ممکن است شکل پستان ها به دلیل اثر گرانش برای هر بیمار متغیر باشد. تابش پستان در وضعیت خوابیده به پشت، در مقایسه با وضعیت قرارگیری دراز کشیده روی شکم (Prone)، منجر به آسیب بیش تر به ریه ها و قلب خواهد شد. با این وجود، دستیابی به دقت هندسی بالا در هنگام تابش در موقعیت دراز کشیده بر روی شکم دشوار است، زیرا پستان در حالت حفاظت شده قرار نخواهد داشت (36، 37). همچنین شایان ذکر است که شکل پستان مطابق با حرکت قفسه سینه به دلیل تنفس متغیر خواهد بود. به منظور پرداختن به این مسائل، Arimura و همکاران در سال 2017 یک سیستم ثابت کننده پستان جدید برای پرتودرمانی پروتونی (Proton beam therapy; PBT) با نام (HYBIS) Hybrid Breast-Immobilizing System

ساختند (38). سیستم ثابت کننده پستان HYBIS همان طور که از تصویر شماره 5 قابل مشاهده است، شامل یک سیستم ثابت کننده بدن (whole body immobilization system; WBIS)، دستگاه تبدیل موقعیت (برای تغییر موقعیت بیمار)، سیستم اسکن عکس، فنجان پستان (ساخته شده با استفاده از چاپگر سه بعدی) دستگاه اتصالات فنجان پستان، دستگاه نگهداری آن و برانکارد اختصاصی که بر روی WBIS برای حمل بیمار ثابت شده است، می باشد. تأثیر HYBIS بر ثابت سازی پستان در طول چرخه تنفسی بر روی فانتوم مورد ارزیابی قرار گرفت. سیزده مارکر در پستان راست فانتوم تعبیه شده بود که حرکت تنفسی سینه را در دامنه 15 میلی متر شبیه سازی می کرد و جابه جایی آن ها در توموگرافی کامپوتری چهار بعدی در شرایط همراه و بدون ثابت سازی توسط HYBIS مقایسه شد (38).



تصویر شماره 5: تصاویر CT ساژیتال پستان راست (الف) ثابت کننده پستان توسط ابزار طراحی شده (ب) پستان بدون ثابت کننده

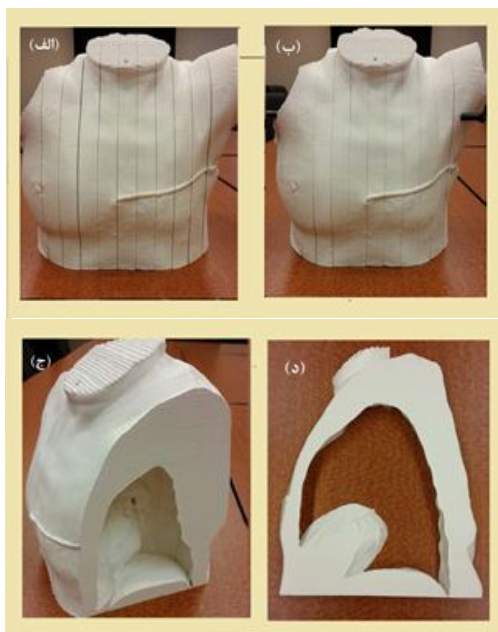
در این مطالعه نشان داده شد که HYBIS می تواند به حفظ شکل پستان بیرون زده در وضعیت خوابیده به پشت و در طول درمان کمک کند و همچنین می تواند تأثیر حرکت های تنفسی را کاهش دهد. بنابراین، HYBIS منجر به افزایش دقت و عملکرد پرتودرمانی پرتو پروتونی برای مبتلایان سرطان پستان زود هنگام می شود (38).

4- فانتوم

در پرتودرمانی، از فانتوم های آنترپومورفیک (Anthropomorphic) تجاری موجود برای تضمین کیفیت (Quality Assurance; QA) تکنیک های جدید

درمان استفاده می شود. چنین فانتوم هایی معمولاً تنها در چهار شکل مرد، زن، کودک و نوزاد تولید شده اند. این فانتوم ها دارای شاخص های توده بدنی متوسط بوده به طوری که در بیش تر فانتوم های ساخته شده در مقایسه با آناتومی فردی بیماران، تفاوت زیادی قابل مشاهده است. فانتوم های اختصاصی کاربردهای بالقوه زیادی را در رادیوتراپی ایفا می کنند، اما به طور کلی در دسترس نمی باشند. چنین کمبودی را می توان به دلیل هزینه بر و زمان بر بودن فرآیند فردی سازی تولید، نسبت داد. فن آوری چاپ سه بعدی ابزاری است که به طور بالقوه می تواند برای ساخت فانتوم های مخصوص بیمار مورد استفاده قرار گیرد. فانتوم های مخصوص بیمار چاپ شده سه بعدی، دارای چندین محدودیت اساسی می باشند. از جمله محدودیت های اساسی می توان به اندازه کوچک اکثر چاپگرهای سه بعدی تجاری اشاره کرد که تنها قابلیت چاپ در آن اندازه را دارا بوده و فراتر از آن را نمی توانند تولید کنند (19). محدودیت دیگر، تمایل اشیاء چاپ شده به پیچ و تاب یا پیچش (warping) در هنگام چاپ می باشد. پدیده پیچش به دلیل نحوه چاپ اشیاء در لایه های پی در پی اتفاق می افتد. لایه های مختلف خنک می شوند و با نرخ های مختلف منقبض شده و باعث می شوند که شیء چاپ شده به صورت لایه های جدا از یکدیگر ساخته شوند. در موارد شدید، شیء تاب خورده می تواند مانع خروج ماده از مسیر نازل شود به طوری که می تواند مانع انجام فرآیند چاپ شود (18). در موارد دیگر، این پیچش جزئی است و فقط روی چند لایه پایین تأثیر گذار خواهد بود. هنگامی که سطوح بزرگ چاپ می شوند و با سطح چاپگر در تماس هستند، اثر پیچش افزایش پیدا می کند. پیچش بیش تر در چاپگرهای سه بعدی که از فن آوری مدل سازی رسوب ذوب شده (fused deposition modeling; FDM) استفاده می کنند، قابل مشاهده است. سایر فن آوری های چاپ، مانند استریولیتوگرافی که حجم چاپ محدودتر است، استفاده از آن ها را جهت چاپ فانتوم های بزرگ

ساخت فانتوم‌های بزرگ، دقیق، خاص بیمار، با حداقل خطای پیچش در مواد مورد استفاده قرار گیرد (46).



تصویر شماره 6: نمایی از فانتوم چاپ شده سه بعدی. (الف) و (ب) کل فانتوم را به ترتیب قبل و بعد از قرار دادن میله‌های ثابت کننده نشان می دهد. لازم به ذکر است که با استفاده از میله‌های بی حرکت سازی شکاف بین برش‌ها به میزان قابل توجهی کاهش می یابد. (ج) نمای فانتوم با دو برش سمت چپ که برداشته شده و (د) برش جداگانه.

در مطالعه دیگری که توسط He و همکاران صورت گرفته است، ساخت فانتوم پستان چند منظوره با مواد معادل بافت از طریق چاپ سه بعدی برای کنترل کیفیت در تصویربرداری‌های چند منظوره در درمان سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه از ترکیبی از مواد مبتنی بر پلی وینیل کلرید (Polyvinyl chloride; PVC) برای ساخت فانتوم پستان استفاده شده است. سودمندی استفاده از مواد مبتنی بر پلی وینیل کلرید خاصیت ارتجاعی ذاتی آن‌ها است که می توان فانتوم پستان را برای تصویربرداری ماموگرافی فشرده کرد. فانتوم پستان ارایه شده در این مطالعه برای ارزیابی ویژگی‌های تصویربرداری از ضایعات پستانی برای ماموگرافی، MRI و سونوگرافی طراحی شده است. ویژگی‌های معادل بافت

غیرممکن می‌سازد. در بسیاری از مطالعات منتشر شده نشان داده شده است که با چاپ فقط یک پوسته، از فانتوم توسط چاپگر سه بعدی و سپس پر کردن آن با آب یا موم می‌توان تأثیر پیچ و تاب را به حداقل رساند. تمام مطالعات گزارش شده در مورد فانتوم‌های چاپ شده سه بعدی برای نواحی کوچک آناتومی (به عنوان مثال سر یا اندام کوچک‌تر) است، که در آن تأثیر پیچش حداقل می‌باشد (۱۸، ۴۵-۳۹). برای حل این مشکل Craft و همکاران به توسعه و آزمایش چاپگرهای سه بعدی با حداقل خطای پیچش پرداختند تا بتوانند چاپ هر ناحیه بزرگ مربوط به آناتومی را با تزریق 100 درصد بافت فراهم آورند، در حالی که امکان گنجاندن نواحی پر از هوا را نیز همزمان فراهم شود (46). برای این منظور، اطلاعات CT DICOM بالینی یک بیمار به یک مدل سه بعدی تبدیل شد و سپس این مدل را به یازده برش ساژیتال به ضخامت 2/5 سانتی متر قطعه قطعه نمودند. برش‌ها توسط مواد ترموپلاستیک در دسترس، توسط فن آوری چاپ سه بعدی، چاپ شد و تمام بافت‌های بدن با درصد پر شدن 100 درصد توسط بافت و هم چنین با حفره‌های هوا در سمت چپ چاپ گردیدند. هر قطعه توسط یک چاپگر سه بعدی ارزان و در دسترس چاپ شد. پس از اتمام چاپ، برش‌ها برای تصویربرداری و ارزیابی همان‌طور که در تصویر شماره 6 قابل مشاهده است، در کنار هم قرار گرفتند. سی تی اسکن اصلی بیمار و فانتوم مونتاژ شده توسط چاپگر سه بعدی برای ارزیابی صحت کلی، ثبت شدند.

قیمت مواد لازم برای چاپ فانتوم سه بعدی 524 دلار بود. همچنین برش‌های فردی چاپ شده تقریباً 2 درصد نسبت به طراحی‌های Craft و همکاران متفاوت بود. تصاویر CT ثبت شده از فانتوم مونتاژ شده و بیمار اصلی توافق بسیار خوبی را نشان دادند. فانتوم چاپ شده سه بعدی مخصوص بیمار در برش‌های ساژیتال موجب ایجاد یک فانتوم بزرگ با دقت بالا می‌شود. نتایج این مطالعه نشان داد که چاپگر سه بعدی می‌تواند برای

فانتوم با استفاده از توموگرافی کامپیوتری و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (Magnetic resonance imaging; MRI) تعیین شد. در ارزیابی تومورهای شبیه‌سازی شده در فانتوم طراحی شده، بیش از 94 درصد نمونه‌های استوانه‌ای و بیش از 83 درصد نمونه‌های نیمکره‌ای برای هر سه روش تصویربرداری تشخیص داده شدند. در این مطالعه مشخص شد که توسعه یک فانتوم پستان ناهمگن با استفاده از چاپ سه‌بعدی با چندین ماده معادل بیولوژیکی، شباهت فانتوم به بافت‌های فیزیولوژیکی را بهبود می‌بخشد و در نتیجه موجب کیفیت بیش‌تر تصویر و سهولت در تشخیص تومورهای سرطانی خواهد شد (47).

Santiago و همکاران، یک مدل پستان چاپ شده مخصوص بیمار توسط پرینتر سه‌بعدی جهت کمک به مباحث طراحی درمان و جراحی پستان ارائه کردند. این بررسی که بر روی یک زن 48 ساله با ماموگرام غیر طبیعی صورت می‌گرفت، تجسم قبل از عمل از حجم کلی تومور و روابط آناتومیک آن را افزایش داد. داده‌های تصویر حجمی به‌دست آمده توسط روش Dynamic contrast-enhanced breast، برای تقسیم آناتومی پستان و ایجاد آن استفاده شد. از آن‌جا که نسبت تومور به پستان یک عامل مهم در مدیریت جراحی می‌باشد، مدل سه‌بعدی توسط Santiago و همکاران، در 90 درصد شامل تومور و پوست پستان بوده که از این طریق نسبت تومور به پستان را برجسته می‌کند. نتایج حاصل از استفاده مدل پستان چاپ شده مخصوص بیمار قبل از عمل جراحی در بررسی آن‌ها، اطلاعات بیش‌تری در مورد روابط آناتومیک برای کمک به درک حاشیه‌های جراحی منفی در اطراف تومور ارائه داد (48).

5- ابزار رادیوتراپی حین عمل (IntraOperative RadioTherapy; IORT)

چاپ سه‌بعدی به عنوان یک روش نویدبخش برای تولید وسایل پزشکی محسوب می‌شود.

یکی از چالش‌های اساسی در رادیوتراپی الکترونی حین عمل جراحی پستان (IOERT) دوز سطح و یکنواختی دوز در هدف می‌باشد. در این روش به دلیل این که بافت مزاحم از راستای بیم الکترونی توسط جراح کنار زده می‌شوند میزان دوز سطح هدف درمانی بسیار با اهمیت دارد. در سال 2020 مقدم و همکاران به طراحی و ساخت صفحاتی از جنس PLA پرداختند که با قرارگیری در انتهای اپلیکاتورهای الکترونی باعث بهبود دوز سطح و یکنواختی دوز در هدف شوند. ماده PLA (اسید Polylactic) برای ساختن صفحات مسطح انتخاب شد. برای چاپ صفحات، دو درصد پر شدن متفاوت 60 و 100 در نظر گرفته شد و خصوصیات دوزیمتری آن‌ها از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو مورد بررسی قرار گرفت. براساس تطابق نزدیک‌تر با آب، بهترین درصد پر شدن انتخاب شد. سپس صفحات توسط پرینتر سه‌بعدی Diane K36-S ساخته شد و عملکرد دوزیمتری آن در پرتو الکترونی حین عمل از طریق دوزیمتری مورد بررسی قرار گرفت. همه پرتوها توسط شتابدهنده IOERT اختصاصی LIAC12 انجام شد. نتایج نشان داد که صفحات PLA با 100 درصد پر شدن بهترین عملکرد را خواهند داشت. خصوصیات دوزیمتری صفحات PLA طراحی شده در IOERT پستان رضایت بخش بود. این صفحات را می‌توان برای افزایش دوز سطح و بهبود یکنواختی دوز هدف درمانی در انتهای اپلیکاتور در طول IOERT پستان استفاده کرد (49). در ادامه تولید و اجرای یک سری ابزار جهت استفاده در کاربردهای براکی تراپی حین عمل جراحی به تفصیل بیان می‌شود. این دستگاه‌ها توسط یک پرینتر و نرم‌افزار سه‌بعدی ارزان قیمت تجاری تولید می‌شوند و استفاده از آن‌ها منجر به کاهش چشمگیر هزینه‌های مصرفی بدون تأثیرگذاری بر کیفیت یا سرعت تحویل، می‌شود. این کار قابلیت چاپ سه‌بعدی را برای تولید دستگاه‌های پزشکی را نشان می‌دهد به‌طوری که باعث پیشرفت و تولید نمونه‌های جدید اولیه می‌شود (50-52).

برای تراپی الکترونیکی حین عمل جراحی از دسامبر 2009 برای تحویل دوز کمکی به 116 بیمار در دانشگاه بهداشت و علوم Oregon استفاده شده است. تمامی درمان‌ها با استفاده از یک دستگاه INTRABEAM صورت پذیرفت، که باعث تولید پرتوهای ایکس کم انرژی 50 کیلو الکترون ولتی، در مرکز یک سری اپلیکاتور کروی می‌شود (53). قطر اپلیکاتورها از 1/5 تا 5 سانتی‌متر با گام‌های افزایش 0/5 سانتی‌متر قابل تغییر است. بستر حفره ایجاد شده بعد از جراحی تومور توسط دوز تجویزی 20 Gy در زمان بیش از 20 تا 35 دقیقه تابش دهی می‌شود به طوری که دوز رسیده در عمق 1 سانتی‌متری به 5 تا 7 گری کاهش می‌یابد (تصویر شماره 7).



تصویر شماره 7: (الف) تصویری از طراحی رایانه ای برای یک ابزار با اندازه 2/5 سانتی متر. (ب) ابزار اندازه گیری پرتودرمانی حین عمل با ساختارهای پشتیبانی که در محل چاپ می‌شود و در طی فرآیند پردازش از بین می‌روند. (ج) یک ابعاد اندازه گیری 2/5 سانتی متر که در حین عمل استفاده می‌شود.

در دانشگاه بهداشت و علوم Oregon، دو بیمار مبتلا به سرطان پستان، که مورد پرتودرمانی قرار گرفته بودند، پس از استفاده از ابزارهای ترموپلاستیکی چاپ شده سه بعدی برای تعیین اندازه حفره حاصل از برداشته شدن تومور، تحت درمان قرار گرفتند. این ابزارها با ابعاد یکسان برای متقاضیان رادیوتراپی حین عمل طراحی شدند به طوری که موجب بی‌نیازی در استفاده از اپلیکاتورهای برای تراپی می‌شد. آن‌ها از نرم‌افزار طراحی به کمک رایانه (Autodesk، Autocad 2015)، سان رافائل، کالیفرنیا) برای طراحی ابزار اندازه به شکل کره با برنامه‌های کاربردی IORT عملکردی استفاده کردند (تصویر شماره 7-الف). سپس از یک چاپگر

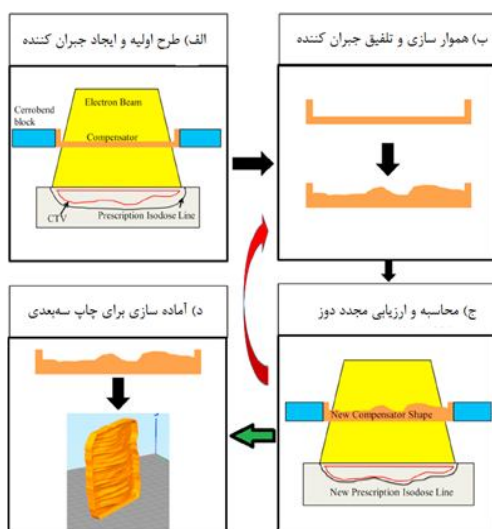
سه بعدی با فن آوری FDM و کم‌ترین کیفیت (Ultimaker 2، Ultimaker، Geldermalsen، هلند)، مواد ترموپلاستیک اسید Polylactic برای ساخت ابزار اندازه گیری استفاده شد (تصویر شماره 7-ب). برای اطمینان از چاپ دقیق برنامه‌های کاربردی IORT، برخی از مراحل پردازش بعد از بررسی ابزار اندازه گیری، نیاز به حذف ساختارهای پشتیبانی مورد نیاز در حین چاپ و سنباده کاری برای از بین بردن نواقص جزئی سطح دارد. ابزار اندازه گیری مورد استفاده با استفاده از ارتفاع لایه 40 میکرومتر چاپ شد و ابعاد نهایی دستگاه‌ها در نرم‌افزار کاربردی و ابعاد طراحی به کمک رایانه برنامه ریزی شد. ابعاد نهایی دستگاه‌ها با دقت 0/3 میلی‌متر چاپ شد و حداکثر اختلاف بین ابعاد طراحی شده و ساخته شده در حدود 2 درصد بود. ابزار اندازه گیری برای تراپی استفاده شده در این مطالعه در کم‌تر از 5 روز با استفاده از مواد مصرفی کم‌تر از 20 دلار تولید می‌شود (53). هزینه کل ساخت مجموعه کاملی از ابزارهای اندازه، شامل خرید پرینتر سه بعدی، مواد و نیروی کار، کم‌تر از 2500 دلار است. این رویکرد نسبت به روش‌های سنتی تولید، هزینه‌های تولید را به میزان 30 الی 50 درصد کاهش می‌دهد. هم‌چنین، ابزارهای جراحی استریل عملکردی، با استفاده از چاپ سه بعدی و با هزینه یک دهم روش‌های تولید سنتی قابل تولید هستند (54). درضمن به دلیل زمان بر بودن فرآیند چاپ در بسیاری از موارد، روش چاپ به عنوان یک روش کند تلقی می‌شود. با این حال، زمان چاپ سه بعدی ابزار اندازه گیری مورد استفاده در این مطالعه، کم‌تر از ساخت همین ابزار توسط روش سنتی است. ابزارهای تولید شده در این مطالعه، موجب صرفه جویی در هزینه‌های مصرفی برنامه IORT، بیش از 300 دلار در هر روش برای تراپی پستان می‌شود (53). به طوری که با گسترش و پیشرفت روش‌های چاپ سه بعدی برای برنامه‌های بزرگتر IORT، این روش موجب صرفه جویی اقتصادی فراوانی خواهد شد. این فن آوری نوین موجب

از بین رفتن موانع پیش روی پزشکان در فرآیندهای درمانی می‌شود همچنین این فناوری، پزشکان و محققان را قادر می‌سازد تا ایده‌های خود را که قبلاً توسط دیگران قابل تولید و اصلاح نبود، به مرحله ساخت برسانند و در واقعیت مورد آزمایش قرار دهند.

6- جبران کننده های بافت

جبران کننده‌های بافت در پرتودرمانی به عنوان رویکردی جهت کاهش پیچیدگی درمان، بهبود همگنی دوز و از بین بردن نقاط گرم و سرد در تداخل میدان‌ها استفاده می‌شوند. از جبران کننده‌های بافت نیز برای اهداف مشابه در انواع مختلف بیماری مانند تومور سر و گردن (55)، سارکوم بافت نرم (56)، تابش کل بدن (57) و درمان عضلات پاراسپینال استفاده شده است (58). شایان ذکر است که جبران کننده‌های بافت به طور مکرر مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. روش‌های معمول برای ساخت جبران کننده، از قبیل قالب سازی با موم و دستگاه فرز، زمان‌بر و پرکاربرد (58) به‌طوری‌که تضمین کیفیت کاربرد جبران کننده‌ها می‌تواند با مشکل مواجه شود. در همین راستا Craft و همکاران امکان سنجی بالینی استفاده از جبران کننده‌های اختصاصی بیمار که توسط فن‌آوری چاپ شده سه‌بعدی تولید شده بودند را برای بهبود و ساده‌سازی پرتودرمانی بعد از ماستکتومی (postmastectomy radiation therapy; PMRT) نسبت به پلن‌های فوتون با انرژی و زمینه‌های مختلف، مورد بررسی قرار دادند (59). در این مطالعه اهداف زیر مورد بررسی قرار گرفتند: الف) ایجاد یک الگوریتم در Treatment planning system; TPS) تجاری برای محاسبه شکل‌های جبران کننده و ارسال برای چاپ سه‌بعدی، ب) مقایسه توزیع دوز از برنامه‌های مبتنی بر جبران کننده و برنامه‌های بالینی برای بیماران واقعی با شاخص حجم بدن (Body Mass Index; BMI) های مختلف و ج) اعتبارسنجی توزیع دوز محاسبه شده با اندازه‌گیری‌های بدنی با ارائه برنامه‌های مبتنی بر جبران

کننده در فانتوم‌های خاص بیمار (تصویر شماره 8). در این مطالعه یک الگوریتم تکراری برای طراحی جبران کننده‌های مربوط به برنامه‌های الکترونیکی تک‌انرژی، برای بیماران PMRT تهیه شد. جبران کننده‌های چاپ سه‌بعدی برای قرار دادن در دیافراگم الکترونی به گونه‌ای طراحی شده بودند که سربند در اطراف آن ریخته شده بود. برای یک نمونه از 8 بیمار، توزیع دوز محاسبه شده برای برنامه‌های جبران کننده با برنامه‌های درمانی بالینی بیماران (چند میدانی، چند انرژی) مقایسه شد. برای کلیه بیماران، پارامترهای دوزیمتری از جمله حجم هدف بالینی (Clinical Target Volume; CTV)، اندازه‌گیری ریه و قلب مقایسه شدند. برای اعتبارسنجی، جبران کننده‌ها برای مجموعه‌ای از شش فانتوم مخصوص بیماران چاپ شده توسط فن‌آوری چاپ سه‌بعدی ساخته و پرتودهی شدند. توزیع دوز در فانتوم با TLD و فیلم اندازه‌گیری شد. این اندازه‌گیری‌ها با سیستم برنامه‌ریزی درمان توزیع دوز محاسبه گردید.



تصویر شماره 8: نمودار الگوریتم طراحی شده برای ساخت جبران کننده‌ها. چهار مرحله شامل پیشرفت از مرحله یک به مرحله دوم، تکرار بین مرحله دوم و مرحله سوم تا زمانی که شرایط برنامه رضایت بخش انجام شود، ارسال و چاپ نهایی جبران کننده در مرحله چهارم، می‌باشد.

میانگین اختلاف دوز اندازه گیری شده در دوزیمتری عملی و محاسبه شده در سیستم برنامه ریزی طراحی درمان برابر با 2 درصد بود. در نهایت یک روش درمانی مبتنی بر جبران کننده PMRT ایجاد شد و اعتبار و برتری آن نسبت به برنامه های چند میدانی معمولی از طریق آزمایش و دوزیمتری نشان داده شد (59). علاوه بر کاربردهای ذکر شده برای چاپ سه بعدی برای سرطان پستان، در مطالعه دیگری که توسط Cui و همکاران صورت گرفته است کاربرد چاپ سه بعدی در مطالعه متاستازهای سرطان پستان به بافت استخوان مورد مطالعه قرار گرفت. در این بررسی یک استخوان و سلول های سرطانی جدا شده توسط یک کانال عروقی با استفاده از چاپ سه بعدی stereolithography به منظور مطالعه تعامل بین متاستاز سرطان و محیط عروقی توسعه داده شد. مدل ترکیبی سلول های سرطانی - استخوان و رگ توسط طراحی های کامپیوتری طراحی شده و سپس توسط پرینتر سه بعدی SL توسط ماده Gelatin methacrylate (GelMA) چاپ شد. برآوردهای حاصل از این بررسی آشکار کرد که رشد سلول های سرطانی پستان با حضور سلول های عروقی تسریع شده و محیط عروقی نیز مهاجرت سلول های سرطانی را به بافت استخوان در طی 14 روز افزایش داده است. نتایج گزارش شده حاصل از این مطالعه برای غربالگری داروهای ضد سرطان جدید و همچنین توسعه تشخیصی و درمانی خاص بیمار، بسیار ارزشمند خواهد بود (60).

در مطالعه مروری حاضر به بررسی امکان استفاده از چاپ سه بعدی در پر تودرمانی سرطان پستان پرداخته شده است. چاپ سه بعدی امکان تولید بلوس، اپلیکاتورهای براکی تراپی، جبران کننده ها، وسایل ثابت سازی پستان و بیمار، فانتوم و وسایل اختصاصی

مورد نیاز در رادیوتراپی حین عمل در پر تودرمانی سرطان پستان را فراهم می آورد. نتایج مطالعات انجام شده نشان می دهند که وسایل تولید شده توسط چاپ سه بعدی بطور بالقوه می توانند جایگزین وسایل تجاری در دسترس شوند و در نتیجه به بهبود نتایج درمانی بیانجامند. از آنجا که وسایل تولید شده توسط فن آوری چاپ سه بعدی، متناسب با آناتومی هر بیمار می باشد، بکارگیری این وسایل می تواند خطاهای مرتبط با قرارگیری روزانه وسایل ذکر شده در بالا را کاهش دهد، بنابراین این تکنولوژی موجب بهبود نتایج دوزیمتری درمان خواهد شد. از دیگر اهمیت های بکارگیری فن آوری چاپ سه بعدی، ظهور روش های پیشرفته پر تودرمانی می باشد که در آن ها افزایش دوز تجویزی و دقت درمان، تضمین کننده بهبود نتایج درمانی می باشند. شایان ذکر است که این فن آوری نوین علی رغم مزایای ذکر شده دارای معایبی بوده که قابل چشم پوشی نیست. به عنوان مثال همان طور که در مطالعات بررسی شده ذکر گردید، امکان استفاده از دو ماده همزمان در هنگام چاپ وجود ندارد و تنها توسط یک ماده می توان کار چاپ را ادامه داد. هم چنین به دلیل چاپ لایه به لایه امکان پیچش در قطعه تولید شده وجود دارد که می تواند موجب اختلال در فرآیند چاپ شود. محدودیت چاپ در ابعاد خاص سبب شده است تا تنها امکان چاپ محصولات در اندازه های خاص فراهم شود. فن آوری چاپ سه بعدی با سرعت در حال گذراندن سیر تکاملی می باشد بنابراین ارزیابی روش ها و مواد برای چاپ سه بعدی در کاربردهای کلینیکی مورد نیاز می باشد. به کارگیری روش ها و مواد مناسب می تواند تطابق آناتومیکی وسایل چاپ شده و بدن بیمار را افزایش دهد و منجر به بهبود نتایج درمانی و راحتی بیمار گردد.

References

1. Enayatrad M, Salehiniya H. An investigation of changing patterns in breast cancer incidence

trends among Iranian women. J Sabzev Univ Med Sci 2015; 22(1): 35-27 (Persian).

2. Ghaffari H, Beik J, Talebi A, Mahdavi S, Abdollahi H. New physical approaches to treat cancer stem cells: a review. *Clinical and Translational Oncology* 2018; 20(12): 1502-1521.
3. Jermann M. Particle therapy statistics in 2014. *Int J Part Ther* 2015; 2(1): 50-54.
4. Aribaldi C, Jereczek Fossa BA, Marvaso G, Dicuonzo S, Rojas DP, Cattani F, et al. Recent advances in radiation oncology. *Ecancermedalscience* 2017; 11: 785.
5. Ghaffari H, Navaser M, Mofid B, Mahdavi SR, Mohammadi R, Tavakol A. Fiducial markers in prostate cancer image-guided radiotherapy. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33(1): 15 (Persian).
6. Mahdavi SR, Ghaffari H, Mofid B, Rostami A, Reiazi R, Janani L. Rectal retractor application during image-guided dose-escalated prostate radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2019; 195(10): 923-933 (Persian).
7. Farhood B, Mahdavi SR, Emranpour MH, Mohammadi Asl K, Nekoui N, Knaup C. Skin Reaction in Radiation Therapy for Breast Cancer. *Iran J Med Phys* 2014; 11(4): 316-321 (Persian).
8. Cerviño L, Soultan D, Cornell M, Yock A, Pettersson N, Song WY, et al. A novel 3D-printed phantominsert for 4D PET/CT imaging and simultaneous integrated boost radiotherapy. *Med Phys* 2017; 44(10): 5467-5474.
9. Hazelaar C, Eijnatten M, Dahele M, Wolff J, Forouzanfar T, Slotman B, et al. Using 3D printing techniques to create an anthropomorphic thorax phantom for medical imaging purposes. *Med Phys* 2018; 45(1): 92-100.
10. Jones EL, Baldion AT, Thomas C, Burrows T, Byrne N, Newton V, et al. Introduction of novel 3D-printed superficial applicators for high-dose-rate skin brachytherapy. *Brachytherapy* 2017; 16(2): 409-414.
11. Ong Y, Yan T, Sun Y, Qian J, Zhou G, Cai S, et al. A dosimetric study on the use of 3D-printed customized boluses in photon therapy: A hydrogel and silica gel study. *J Appl Clin Med Phys* 2018; 20(1): 348-355.
12. Andic F, Ors Y, Davutoglu R, Cifci SB, Ispir EB, Erturk ME. Evaluation of skin dose associated with different frequencies of bolus applications in post-mastectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28(1): 41.
13. Hsu SH, Roberson PL, Chen Y, Marsh RB, Pierce LJ, Moran JM. Assessment of skin dose for breast chest wall radiotherapy as a function of bolus material. *Phys Med Biol* 2008; 53(10): 2593-2606.
14. Turner JY, Zeniou A, Williams A, Jyothirmayi R. Technique and outcome of post-mastectomy adjuvant chest wall radiotherapy—the role of tissue-equivalent bolus in reducing risk of local recurrence. *Br J Radiol* 2016; 89(1064): 20160060.
15. Cho JH, Cho KH, Keum K, Han Y, Kim YB, Chu SS, et al. The benefit of individualized custom bolus in the postmastectomy radiation therapy: numerical analysis with 3-D treatment planning. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2003; 21(1): 82-93.
16. Mahdavi SR, Esmaeeli AD, Pouladian M, Monfared AS, Sardari D, Bagheri S. Breast dosimetry in transverse and longitudinal field MRI-Linac radiotherapy systems. *Med Phys* 2015; 42(2): 925-936.
17. Park SY, Choi CH, Park JM, Chun M, Han JH, Kim JI. A patient-specific polylactic acid bolus made by a 3D printer for breast cancer radiation therapy. *PloS One* 2016; 11(12): e0168063.

18. Burleson S, Baker J, Hsia AT, Xu Z. Use of 3D printers to create a patient-specific 3D bolus for external beam therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2015; 16(3): 166-178.
19. Zou W, Fisher T, Zhang M, Kim L, Chen T, Narra V, et al. Potential of 3D printing technologies for fabrication of electron bolus and proton compensators. *J Appl Clin Med Phys* 2015; 16(3): 90-98.
20. Ha JS, Jung JH, Kim MJ, Jeon MJ, Jang WS, Cho YJ, et al. Customized 3D printed bolus for breast reconstruction for modified radical mastectomy (MRM). *Prog Med Phys* 2016; 27(4): 196-202.
21. Park K, Park S, Jeon MJ, Choi J, Kim JW, Cho YJ, et al. Clinical application of 3D-printed-step-bolus in post-total-mastectomy electron conformal therapy. *Oncotarget* 2017; 8(15): 25660-25668.
22. Arenas M, Sabater S, Sintas A, Arguís M, Hernández V, Árquez M, et al. Individualized 3D scanning and printing for non-melanoma skin cancer brachytherapy: a financial study for its integration into clinical workflow. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9(3): 270-276.
23. Lancellotta V, Pagano S, Tagliaferri L, Piergentini M, Ricci A, Montecchiani S, et al. Individual 3-dimensional printed mold for treating hard palate carcinoma with brachytherapy: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 2019; 121(4): 690-693.
24. Lindegaard JC, Madsen ML, Traberg A, Meisner B, Nielsen SK, Tanderup K, et al. Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2016; 118(1): 173-175.
25. Sethi R, Cunha A, Mellis K, Siau T, Diederich C, Pouliot J, et al. Clinical applications of custom-made vaginal cylinders constructed using three-dimensional printing technology. *J Contemp Brachytherapy* 2016; 8(3): 208-214.
26. Zhao Y, Moran K, Yewondwossen M, Allan J, Clarke S, Rajaraman M, et al. Clinical applications of 3-dimensional printing in radiation therapy. *Med Dosim* 2017; 42(2): 150-155.
27. Huang MW, Zhang JG, Zheng L, Liu SM, Yu GY. Accuracy evaluation of a 3D-printed individual template for needle guidance in head and neck brachytherapy. *Journal of Radiation Research* 2016; 57(6): 662-667.
28. Wang J, Zhang F, Guo J, Chai S, Zheng G, Zhang K, et al. Expert consensus workshop report: Guideline for three-dimensional printing template-assisted computed tomography-guided 125I seeds interstitial implantation brachytherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2017; 13(4): 607-612.
29. Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot JL, Gutierrez Miguelez C, et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost—GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol* 2018; 128(3): 411-420.
30. Aristei C, Maranzano E, Lancellotta V, Chirico L, Zucchetti C, Italiani M, et al. Partial breast irradiation with interstitial multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. Long-term results of a phase II prospective study. *Radiother Oncol* 2017; 124(2): 208-213.
31. Aristei C, Palumbo I, Capezzali G, Farneti A, Bini V, Falcinelli L, et al. Outcome of a phase II prospective study on partial breast irradiation with interstitial multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 108(2): 236-241.

32. Aristei C, Palumbo I, Cucciarelli F, Cavalli A, Tarducci R, Raymondi C, et al. Partial breast irradiation with interstitial high-dose-rate brachytherapy in early breast cancer: results of a phase II prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(2): 144-150.
33. Aristei C, Lancellotta V, Piergentini M, Costantini G, Saldi S, Chierchini S, et al. Individualized 3D-printed templates for high-dose-rate interstitial multicatheter brachytherapy in patients with breast cancer. *Brachytherapy* 2019; 18(1): 57-62.
34. Yu CX, Shao X, Zhang J, Regine W, Zheng M, Yu YS, et al. GammaPod—A new device dedicated for stereotactic radiotherapy of breast cancer. *Medical Physics* 2013; 40(5): 051703.
35. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(11): 987-998.
36. Lymberis SC, Dewyngaert JK, Parhar P, Chhabra AM, Fenton-Kerimian M, Chang J, et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(4): 902-909.
37. Veldeman L, De Gerssem W, Speleers B, Truyens B, Van Greveling A, Van den Broecke R, et al. Alternated prone and supine whole-breast irradiation using IMRT: setup precision, respiratory movement and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 2055-2064.
38. Arimura T, Ogino T, Yoshiura T, Matsuyama M, Kondo N, Miyazaki H, et al. A feasibility study of a hybrid breast-immobilization system for early breast cancer in proton beam therapy. *Med phys* 2017; 44(4): 1268-1274.
39. Ehler ED, Barney BM, Higgins PD, Dusenbery KE. Patient specific 3D printed phantom for IMRT quality assurance. *Phys Med Biol* 2014; 59(19): 5763-5773.
40. Gear J, Long C, Rushforth D, Chittenden S, Cummings C, Flux G. Development of patient-specific molecular imaging phantoms using a 3D printer. *Med phys* 2014; 41(8): 082502.
41. Ger R, Burgett E, Price R, Craft D, Kry S, Howell R. WE-D-BRA-05: pseudo in vivo patient dosimetry using a 3D-printed patient-specific phantom. *Medical Physics* 2015; 42(6Part38): 3667-3668.
42. Marro A, Bandukwala T, Mak W. Three-dimensional printing and medical imaging: a review of the methods and applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2016; 45(1): 2-9.
43. Radecka E, Brehmer M, Holmgren K, Palm G, Magnusson P, Magnusson A. Pelviciceal biomodeling as an aid to achieving optimal access in percutaneous nephrolithotripsy. *J Endourol* 2006; 20(2): 92-101.
44. Waran V, Narayanan V, Karuppiiah R, Pancharatnam D, Chandran H, Raman R, et al. Injecting realism in surgical training—initial simulation experience with custom 3D models. *J Surg Educ* 2014; 71(2): 193-197.
45. Watson RA. A low-cost surgical application of additive fabrication. *J Surg Educ* 2014; 71(1): 14-17.
46. Craft DF, Howell RM. Preparation and fabrication of a full-scale, sagittal-sliced, 3D-printed, patient-specific radiotherapy phantom. *J Appl Clin Med Phys* 2017; 18(5): 285-292.
47. He Y, Liu Y, Dyer BA, Boone JM, Liu S, Chen T, et al. 3D-printed breast phantom for multi-purpose and multi-modality imaging. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2019; 9(1): 63-74.

48. Santiago L, Adrada BE, Caudle AS, Clemens MW, Black DM, Arribas EM. The role of three-dimensional printing in the surgical management of breast cancer. *J Surg Oncol* 2019; 120(6): 897-902.
49. Moghaddam SHZ, Baghani HR, Mahdavi SR. Construction and performance evaluation of a buildup bolus for breast intraoperative electron radiotherapy. *Radiation Physics and Chemistry* 2020; 174: 108952.
50. Jadhav C, Cunneen S. Three-dimensional printing technology for medial orbital wall fractures. *J Craniofac Surg* 2015; 26(8): e799-e800.
51. Matsumoto JS, Morris JM, Foley TA, Williamson EE, Leng S, McGee KP, et al. Three-dimensional physical modeling: applications and experience at Mayo Clinic. *Radiographics* 2015; 35(7): 1989-2006.
52. Sing SL, An J, Yeong WY, Wiria FE. Laser and electron-beam powder-bed additive manufacturing of metallic implants: A review on processes, materials and designs. *J Orthop Res* 2016; 34(3): 369-385.
53. Walker JM, Elliott DA, Kubicky CD, Thomas Jr CR, Naik AM. Manufacture and evaluation of 3-dimensional printed sizing tools for use during intraoperative breast brachytherapy. *Adv Radiat Oncol* 2016; 1(2): 132-135.
54. Rankin TM, Giovinco NA, Cucher DJ, Watts G, Hurwitz B, Armstrong DG. Three-dimensional printing surgical instruments: are we there yet? *J Surg Res* 2014; 189(2): 193-197.
55. Kudchadker R, 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(4): 321-333.
56. Hong L, Alektiar KM, Hunt M, Venkatraman E, Leibel SA. Intensity modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2004; 59(3): 752-759.
57. Galvin JM, D'angio GJ, Walsh G. Use of tissue compensators to improve the dose uniformity for total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6(6): 767-771.
58. Williams PC. IMRT: delivery techniques and quality assurance. *British J Radiology* 2003; 76(911): 766-776.
59. Craft DF, Balter P, Woodward W, Kry SF, Salehpour M, Ger R, et al. Design, fabrication, and validation of patient-specific electron tissue compensators for postmastectomy radiation therapy. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 2018; 8: 38-43.
60. Cui H, Esworthy T, Zhou X, Hann SY, Glazer RI, Li R, et al. Engineering a Novel 3D Printed Vascularized Tissue Model for Investigating Breast Cancer Metastasis to Bone. *Advanced Healthcare Materials* 2019; e1900924.