

UNIVERSITATEA BABES-BOLYAI CLUJ-NAPOCA

FACULTATEA DE FIZICA



Rezumatul tezei de doctorat

**Contribuții la aplicarea terapiei fotodinamice (PDT)
în oncologie**

Andreea Dimofte

**Coordonator științific
Prof. Dr. Onuc Cozar**

Cluj-Napoca

2011

Cuprins

Capitolul I. Introducere	3
Capitolul II. Tehnici moderne în terapia cu radiații a cancerului	3
Capitolul III. Principiile terapiei fotodinamice (PDT-PhotoDynamic Therapy)	
III.1. Introducere.....	4
III.2. Teoria difuziei utilizată pentru determinarea neinvazivă a proprietăților optice ale țesuturilor.....	5
III.3. Calibrarea sondelor izotrope folosite în dozimetria luminii.....	6
III.4. Distribuția luminii generată de o sursă punctiformă, liniară sau plană în reacțiile fotochimice și de fluorescență în țesuturile biologice neomogene.....	7
Capitolul IV. Terapia fotodinamică (PDT): determinarea proprietăților optice ale țesuturilor	
IV.1. Introducere.....	7
IV.2. Determinarea proprietăților optice ale diferitelor medii.....	8
2.1. Factorul de calibrare al detectorului în dozimetria <i>in-vivo</i> a luminii folosind detectori izotropi cu vârf de împrăștiere.....	9
2.2. Determinarea interstițială a coeficienților de absorbție și de împrăștiere.....	10
2.3. Determinarea proprietăților optice ale mediilor heterogene tulburi folosind fibra cilindrică difuzivă.....	14
2.4. Dozimetria luminii în diverse medii.	
2.4a. Determinarea factorului de corecție al spotului orb, F_b	17
2.4b. Dozimetria luminii în cazul domeniilor circulare reduse de la suprafața țesuturilor	
Capitolul V. Terapia fotodinamică (PDT): aplicații la tratamentul diverselor tipuri de cancer	
V.1. Tratamentul cancerului de prostată.....	20
V.2. Tratamentul cancerului la plămân.....	23
V.3. Tratamentul cancerului la cap și gât.....	24
Concluzii	27
Bibliografie	29

Cuvinte cheie: proprietățile optice ale țesuturilor, terapia fotodinamica, terapia cancerului

Capitolul I. Introducere

Tratamentele tradiționale ale cancerului includ terapia cu radiații, intervenția chirurgicală precum și/sau chimioterapia, toate având și efecte secundare nedorite. Terapia fotodinamică (PDT- photodynamic therapy) este o alternativă care permite un tratament mai localizat și mai puțin invaziv.

Obiectivele principale ale acestei teze au fost investigarea și îmbunătățirea metodelor de determinare rapidă și precisă a proprietăților optice ale țesuturilor în vederea folosirii lor în tratamentul cancerului cu ajutorul terapiei fotodinamice.

În *Cap. II. Tehnici moderne în terapia cancerului cu radiații* sunt prezentate cele mai cunoscute metode folosite pentru tratamentul cu radiații a cancerului.

Cap. III. Principiile terapiei fotodinamice este dedicat descrierii principalelor procese fizice și a parametrilor folosite în PDT în vederea utilizării acestei metode în terapia cancerului. Se expune teoria difuziei PDT și a calibrării sondelor isotrope.

Cap. IV. Terapia fotodinamică: Determinarea proprietăților optice ale țesuturilor prezintă metodele și aproximațiile folosite în această teză pentru determinarea proprietăților optice ale țesuturilor. Factorul de calibrare al detectorului, β , folosit în dozimetria *in-vivo*, este determinat folosind detectori izotropi cu cap împrăștiator. Se prezintă procedeele de determinare rapidă și precisă a proprietăților de absorbție și de împrăștiere a mediilor tulburi și apoi a mediilor tulburi heterogene folosind fibra cilindrică difuzivă (CDF). În ultimul paragraf sunt expuse metoda de determinare al factorului de calibrare a detectorului și a proprietăților optice în cazul unor domenii circulare de dimensiuni mici.

În *Cap. V. Terapia fotodinamică: aplicații pentru tratamentul cancerului* sunt prezentate rezultatele terapiei fotodinamice folosită pentru tratamentul cancerului de prostată, plămân, gât și cap. Teza se incheie cu *Concluzii și Bibliografia*.

Capitolul II. Tehnici moderne în terapia cu radiații a cancerului

În acest capitol sunt prezentate pe scurt câteva dintre tehnicile folosite în terapia cu radiații a cancerului. Fiecare dintre aceste tehnici necesită echipament specific, asistență calificată și ajutor clinic. Aceste tehnici pot fi împărțite în: tehnici care livrează doze speciale de radiații și tehnici localizați pe o anumită țintă. Sunt descrise pe scurt următoarele metode.

II.1. Iradierea stereotactică. Acest termen este folosit pentru a descrie tehnicile de iradiere ce folosesc fascicule de radiații multiple, ne-coplanare și livrează o doză prescrisă de radiații ionizante unor tumori preselectate, localizate stereostatic. Se folosește în special la tumori în creier.

II.2. Radioterapia conformală și modulată în intensitate. În comparație cu tehnicile în care se livrează o doză standard, în cazul acestei metode controlul tumoarei este îmbunătățit prin folosirea unor tehnici spațiale ce permit administrarea unor doze de radiații mai mari.

II.3. Radioterapia cu imagini ghidate (IGRT). Un sistem ideal de imagini ghidate ar trebui să poată înregistra fiecare fracțiune a radioterapiei, să fie simplă și rapidă.

II.4. Radioterapia respiratorie consemnată (RGR). Pentru a ține cont de mișcarea organului în timpul tratamentului se cere o tehnologie 3-D, care permite vizualizarea volumului în timp.

II.5. Tomografie cu emisie de pozitroni / tomografie computerizată (PET/CET). Metoda PET dă informații asupra funcțiilor metabolice ale organului tratat deoarece poate detecta schimbările unor compuși din celule, cum ar fi glucoza. Scannerul CT se bazează pe achiziționarea unui număr mare de imagini în jurul pacientului. Datele achiziționate se reconstruiesc apoi într-o imagine tomografică. Este una din metodele eficiente de diagnostic și tratament.

II.6. Terapia fotodinamică (PDT). Terapia fotodinamică este o metodă de tratament bazată pe efectul luminii asupra unei substanțe fotosensibile, care eliberează oxigen și determină moartea celulelor canceroase. Spre deosebire de chemoterapia tradițională, în cazul PDT tratamentul aplicat este mult mai localizat și aproape nu determină efecte secundare.

Capitolul III. Principiile terapiei fotodinamice (PDT)

III.1. Introducere

Terapia fotodinamică este metodă de tratament neconvențională ce folosește lumina, de o anumită lungime de undă, să activeze o substanță fotosensibilă acumulată în celulele ce trebuie tratate. În urma unui proces de oxidare, de preferință a celulelor canceroase, acestea vor muri. Tratamentul PDT necesită: (1) o substanță fotosensibilă, (2) lumină și (3) oxigen. După ce substanța fotosensibilă absoarbe lumina, acesta trece într-o stare excitată și transferă energie oxigenului formând starea de „singlet oxygen“.

Acest tip de oxygen atacă celulele prin oxidare, de exemplu membranele celulelor sau proteina, proces în urma căreia celulele încep să moară.

Efectul terapiei fotodinamice depinde de cantitatea de lumină livrată, de cantitatea de substanță fotosensibilă și de cantitatea de oxigen din țesut. Acest tip de tratament constă, în principiu, din iradierea optică a țesuturilor biologice fotosensibilizate [van Hillegersberg et al 1994]. Fluxul de energie este o măsură a cantității de energie luminoasă absorbită de substanța fotosensibilă. În multe țesuturi pentru radiațiile ce au lungimi de undă folosite în PDT coeficientul de împrăștiere este mare în comparație cu coeficientul de absorbție. Datorită împrăștierii lumina se propagă în toate direcțiile în țesut. Raportul dintre puterea radiantă incidentă pe o sferă infinitezimală și aria secțiunii transversale se numește “fluence rate” sau densitatea de flux radiant, Ψ , și reprezintă parametrul fundamental în dozimetria PDT deoarece determină viteza de interacțiune a fotonilor cu mediul. Această mărime se poate măsura cu un detector specializat, care primește lumina isotropic, adică reacția lui este identică pentru radiațiile provenite din toate direcțiile. Un astfel de detector se numește detector luminos izotrop sau sondă izotropă, și constă dintr-un balon de aproximativ 1mm diametru (sau mai mic) conectat la o fibră optică prevăzută cu un sistem electronic de înregistrare adecvat.

III.2. Teoria difuziei utilizată pentru determinarea neinvazivă a proprietăților optice ale țesuturilor

În acest paragraf se prezintă modelul teoriei difuziei, elaborat de Farrell și alții [Farrell 1992] pentru determinarea proprietăților optice ale țesuturilor. Scopul principal al acestui studiu a fost elaborarea unei tehnici neinvazive pentru determinarea constantelor optice ale unui țesut folosind reflexia difuzivă. Constantele optice astfel determinate pot fi folosite pentru calculul distribuției fluxului luminos în timpul tratamentului PDT [Wilson 1986] sau al tratamentului cu laser [Jaques 1987]. Concentrația de substanță fotosensibilă din țesut necesară PDT poate fi obținută cunoscând coeficientul de absorbție [Patterson 1987] iar procesele metabolice pot fi monitorizate măsurând schimbările în proprietățile optice survenite în țesut, oxigenarea hemoglobinei [Cope 1988]. Dependența reflectanței difuze $R(r)$ de distanța de la sursa de lumină s-a determinat folosind modele fizice diferite. Odată ce această dependență a fost stabilită, se poate determina coeficientul de absorbție μ_a și coeficientul de transport

de împrăștiere $\mu_s' = (1-g) \mu_s$. Coeficientul de transport de împrăștiere, μ_s' , a fost introdus pentru a reduce procesul de împrăștiere anizotrop la unul izotrop; μ_s este coeficientul anizotrop de împrăștiere și g este un parametru de anizotropie. O serie de autori [Groenhuis 1983a,b, Steinke 1986, Patterson 1989a, Schmitt 1990] au elaborat diferite modele pentru determinarea proprietăților optice ale țesuturilor.

Farrel [Farrel 1992] a propus o tehnică care depinde numai de aspectul curbei reflectanței radiale, adică a propus o măsurătoare de reflectanță relativă pentru a determina proprietățile optice ale unui țesut. S-au analizat două geometrii diferite pentru sursa de împrăștiere: una este o sursă punctiformă izotropă de împrăștiere iar cealaltă o sursă liniară formată din mai multe surse punctiforme. Modelul sursei dipol a fost modificat pentru a ține cont de condițiile la limită corecte. Măsurătorile efectuate pe *phantoms* (materiale care simulează un țesut) și simulările Monte Carlo au arătat că modelul sursei singulare de împrăștiere se poate descrie folosind expresia:

$$R_d(z_0) = \frac{a'}{2} \left(1 + e^{-\frac{4}{3} A \sqrt{3(1-a')}} \right) e^{-\sqrt{3(1-a')}}$$

pentru reflectanță. Această expresie conține numai trei parametri independenți: μ_t^r , μ_{eff} și A . $\mu_{eff} = [3 \mu_a (\mu_a + \mu_s')]^{1/2}$ este coeficientul de atenuare efectiv, $A = (1 + r_d)/(1 - r_d)$ este determinat de reflexia internă, r_d este un parametru ce depinde numai de indicele de refracție relativ la interfața țesut-aer [Groenhuis 1983a, b] iar a' este $a' = \frac{\mu_s'}{\mu_a + \mu_s'}$

Valoarea lui A este determinată de indicele de refracție relativ al țesutului și al sondei; acest parametru poate fi considerat constant pentru o sondă dată deoarece indicele de refracție al țesutului este aproape constant pentru radiațiile din domeniul vizibil. Aceasta sugerează ideea că coeficientul de absorbție și coeficientul de transport de împrăștiere pot fi obținuți prin fitarea datelor de reflectanță la relația de mai sus pentru R_d , după care se determină coeficienții μ_s^r și μ_a .

III.3. Calibrarea sondelor izotrope folosite în dozimetria luminii

Pentru a măsura densitatea de flux radiant *fluence rate* (Ψ) avem nevoie de un detector care să înregistreze lumina izotrop, adică reacția lui să fie aceeași pentru toate razele incidente pe sondă, din toate direcțiile. O sondă izotropă constă dintr-un balonaș

de aproximativ 1mm diametru (sau mai mic) conectat la o fibră optică prevăzută cu un sistem electronic de înregistrare adecvat. O astfel de sondă este calibrată în fascicul colimat de lumină, în aer și calibrarea depinde de indicele de refracție al mediului raportat la cel al materialului balonului sondei. Experimental se poate obține o curbă de calibrare pentru a corecta citirea măsurătorilor în medii clare având indici de refracție diferiți. Măsurătorile efectuate în medii tulburi cu indice de refracție, coeficient de absorbție și coeficient de împrăștiere diferit de cel al balonului sondei necesită corecții suplimentare [Marijnissen 1993]. Este descrisă pe larg principiul de calibrare în fascicul colimat și în lumină complet difuză în aer folosind sfera integrată. Din investigațiile făcute rezultă că reacția sondei este aceeași, în limitele erorilor experimentale, atât în lumină colimată cât și în lumină difuză.

III.4. Distribuția luminii generată de o sursă punctiformă, liniară sau plană în reacțiile fotochimice și de fluorescență în țesuturile biologice neomogene

Pentru a interpreta reacțiile fotochimice trebuie să se cunoască distribuția luminii în mediul de reacție. Sursa de lumină poate fi: o sursă punctiformă izotropă cu un câmp luminos cu simetrie sferică, o sursă de lumină liniară cu simetrie cilindrică al câmpului luminos sau o sursă plană. Jacques [Jacques 1998] a obținut expresii simple pentru transportul staționar al luminii, pentru o sursă punctiformă, liniară sau plană. De asemenea a arătat cum trebuie folosite aceste expresii în măsurătorile de fluorescență și PDT. Expresiile obținute folosind teoria difuziei au fost comparate cu simularea Monte Carlo.

Concluzia acestor investigații este că aspectul distribuției fluxului luminos (*fluence rate*) generat de o sursă punctiformă, liniară sau plană este bine descrisă de expresiile obținute folosind ecuațiile teoriei difuziei. În schimb valorile absolute pentru Ψ , *fluence rate* sunt eronate în mare măsură.

Cap. IV. Terapia fotodinamică: determinarea proprietăților optice ale țesuturilor

IV.1. Introducere

Cunoașterea proprietăților optice ale țesutului este un factor critic în elaborarea unei strategii de plasare a surselor de lumină în tratamentul PDT. Proprietățile de împrăștiere și de absorbție ale unui țesut sunt caracterizate de coeficientul de transport de împrăștiere (μ_s') și coeficientul de absorbție (μ_a).

Conform calculelor lui Jacques [Jacques 1998] fluxul $\Phi(r)$ provenit de la o sursă punctiformă de intensitate S , la distanța r de sursă este:

$$\Phi(r) = \frac{S \cdot \mu_{eff}^2}{4\pi r \mu_a} e^{-\mu_{eff} r} \quad \text{sau} \quad \Phi(r) = \frac{3S \mu_s'}{4\pi r} e^{-\mu_{eff} r}$$

unde $\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a \mu_s'}$ este coeficientul efectiv de atenuare a țesutului.

Schema aparatului cu care se măsoară fluxul luminos, proprietățile optice și spectrul de absorbție difuză sunt descrise în lucrarea [Zhu 2005c]. Distribuția densității de flux radiant s-a determinat mișcând detectorul în cateter de-a lungul sursei de lumină. Intensitatea fluxului lângă sursa de lumină este determinată numai de μ_s' pe când panta curbei ce descrie variația spațială a fluxului este determinată de μ_{eff} . Din măsurătorile efectuate pe prostată s-a observat că, concentrația de substanță fotosensibilă, MLu, în țesut variază de la un pacient la altul, iar pentru același pacient de la un loc la altul. Variația densității fluxului luminos în țesutul studiat poate fi explicat pe baza variației proprietăților optice ale țesutului. Având în vedere neomogeneitatea inter- și intra-prostată observată, pentru tratamentul PDT trebuie conceput o metodă rapidă, în timp real de măsurare al densității de flux radiant în țesutul tratat.

În cele două capitole care urmează sunt descrise rezultatele cercetărilor efectuate de autoarea acestei teze legate de demonstrarea fezabilității și corectitudinii măsurătorilor *in-vivo* a parametrilor caracteristici terapiei fotodinamice, și anume determinarea proprietăților optice ale țesuturilor, a concentrației substanței fotosensibile în țesut și a oxigenării țesutului. Măsurătorile s-au efectuat înainte, în timpul și după tratamentul PDT. S-au evaluat diferențele observate pe același pacient precum și între pacienți. Aceste studii reprezintă contribuția autoarei acestei teze la optimizarea și aplicarea PDT la tratamentul cancerului de prostată, plămân, cap și gât. Cercetările au fost efectuate la *Hospital of University of Pennsylvania, Department of radiation oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA.*

IV.2. Determinarea proprietăților optice ale diferitelor medii.

În dozimetria PDT interstițială *in-vivo* se folosesc detectori izotropi. Cu toate acestea, reacția acestor detectori este funcție de indicele de refracție al mediului înconjurător și de proprietățile de difuzie al capului (balonului) sondei, deoarece semnalul detectat de sonda izotropă depinde de cantitatea de lumină care ajunge la capul

sondei din mediul înconjurător. Din aceste motive este important să se cunoască cum depinde factorul de calibrare al sondei de proprietățile mediului înconjurător.

IV. 2.1. Factorul de calibrare al detectorului în dozimetria in-vivo a luminii folosind detectori izotropi cu vârf de împrăștiere [Zhu& Dimofte et al 2005b]

Factorul de calibrare, β , al unui detector introdus într-un mediu la adâncimea d , poate fi determinat efectuând măsurători în patru puncte:

$$\beta = \frac{\Phi_{air}(d_{ref})}{\Phi_{wat}(d)} \frac{\Phi_0(d)}{\Phi_0(d_{ref})}$$

- $\Phi_{wat}(d)$ și $\Phi_{air}(d_{ref})$ este fluxul luminos măsurat în apă, respectiv în aer, la distanța d și d_{ref} .
- $\Phi_0(d)$ și $\Phi_0(d_{ref})$ este fluxul luminos măsurat în aer în aceleași poziții.

Schița dispozitivului experimental folosit pentru calibrarea detectorului se vede în Fig.IV.2.1.1.

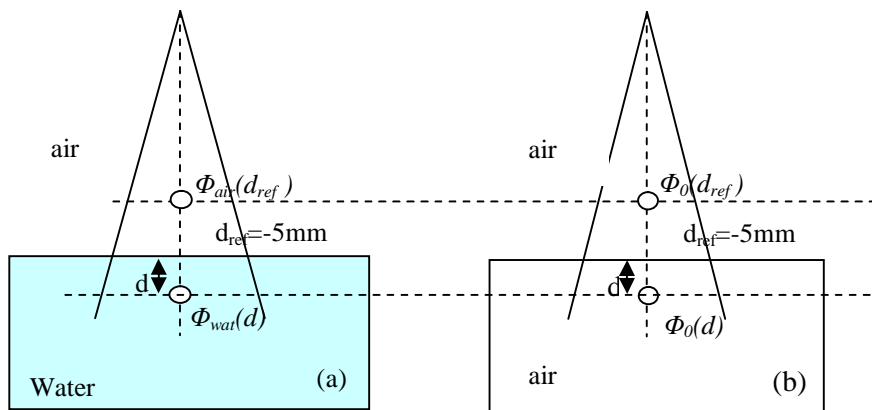


Figura IV.2.1.1. Schița dispozitivul folosit pentru determinarea factorului de calibrare al detectorului [Zhu& Dimofte et al 2005b]

Pentru a studia influența cateterului asupra factorului de calibrare al detectorului s-au efectuat măsurători în trei condiții diferite: (a) detectorul în apă, așezat în cateter umplut cu apă, (b) detectorul în apă, așezat în cateter umplut cu aer, (c) detectorul în aer, așezat în cateter umplut cu apă.

Rezultatele obținute au fost comparate cu valorile lui β obținute din măsurătorile efectuate cu detectorul izotrop când nu se folosește cateter. Aceste experimente au fost efectuate pentru a investiga dacă factorul de calibrare a detectorului este determinat de mediul din imediata vecinătate al detectorului sau de mediul înconjurător din exterior. Experimente suplimentare s-au efectuat pentru a studia cum influențează poziția detectorului în raport cu peretele cateterului și a sursei de lumină factorul de calibrare.

Pentru a găsi o relație de calcul în vederea determinării experimentale a corecției factorului de calibrare s-a folosit teoria difuziei descrise în capitolul III. S-au analizat două cazuri diferite: un mediu format din două straturi cu indici de refracție diferiți și un mediu format din trei straturi cu proprietăți optice diferite [Zhu & Dimofte et al 2005b]. Folosind metoda descrisă la începutul paragrafului, s-a determinat factorul de calibrare pentru trei tipuri diferite de detectori izotropi, fără a folosi cateter. Apoi s-a determinat factorul de calibrare pentru interfața aer-apă și pentru un mediu uniform format numai din apă. Valorile experimentale obținute sunt arătate în figura IV.2.1.2.

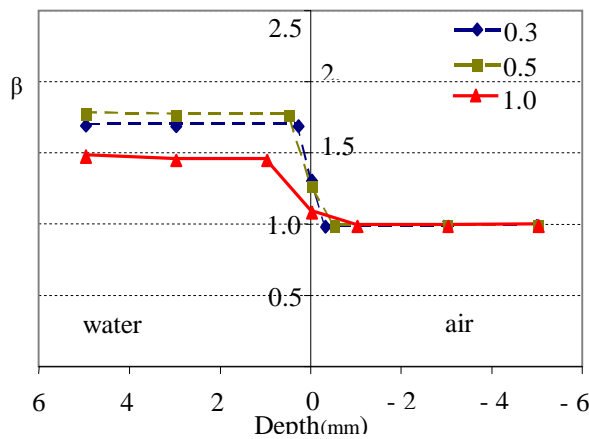


Figura IV.2.1.2. Factorul de calibrare, β măsurat la distanțe diferite în raport cu o interfață aer-apă, pentru trei detectori izotropi având diametre diferite pentru vârful. [Zhu & Dimofte et al 2005b]

Așa cum era de așteptat, factorul de calibrare este mai mic la interfața aer-apă. Valoarea măsurată, pentru tipurile de detectori studiați, este cu aproximativ, 13-14% mai mică decât valoarea medie a lui β măsurată în apă și în aer.

Dacă detectorul de folosește în interiorul unui cateter, atunci valoarea factorului de calibrare al detectorului s-a constatat că este determinată mai degrabă de proprietățile mediului exterior decât de proprietățile mediului din imediata vecinătate a detectorului izotrop.

Modelul teoretic, expus la începutul paragrafului, prezice că indicii de refracție (n_c) al mediului care înconjoară detectorul izotrop nu are influență asupra factorului de calibrare și că factorul de calibrare este independent de raportul dintre razele caracteristice mediilor (r_c / r_2). S-a studiat de asemenea și influența atingerii peretelui cateterului asupra factorului de calibrare.

Din studiile efectuate rezultă că factorul de calibrare este determinat de indicele de refracție al mediului înconjurător cel mai din afară (mediul exterior) și nu de indicele de refracție al mediului din imediata vecinătate a detectorului. Modelul teoretic, de asemenea arată că efectul mediului intermediar este neglijabil.

IV. 2.2. Determinarea interstițială a coeficienților de absorbție și de împrăștiere

Scopul studiului [Dimofte 2005] prezentat în continuare a fost elaborarea unei metode interstițiale care să poată fi folosită *in-vivo* pentru determinarea rapidă, atât a coeficientului de absorbție cât și a coeficientului redus de împrăștiere al unui țesut, folosind metoda CW [Farrel 1992]. În acest scop a fost elaborat un dispozitiv cu ajutorul căruia se pot determina rapid proprietățile optice ale unui țesut măsurând raportul dintre fluxul de lumină și puterea sursei de lumină. Lumina difuză este colectat de un detector izotrop a cărei poziție este controlată de un motor în trepte, comandat de un calculator. Precizia poziționării este de aproximativ 0,1 mm. Datele experimentale obținute sunt fitate la ecuația difuziei care descrie un asemenea proces folosind un algoritm de calcul. Programul de calcul permite apoi obținerea rapidă a valorilor constantelor optice μ_a și μ_s' . Această metodă a fost testată pe material simulator de prostată (phantom) având proprietăți optice diferite, și apoi aplicată pe prostată umană.

A.. Dispozitiv experimental pentru măsurători folosind un fascicul larg de lumină

Schița dispozitivului experimental se vede în figura IV.2.2.1. Măsurătorile au fost efectuate folosind cinci *phantoms* (material simulator) cu diferite proprietăți optice, dar având valorile cunoscute. Compoziția acestora a fost: soluție de Liposyn, trei soluții de Liposyn cu diferite concentrații de cerneală specială și o probă din apă pură. Valorile obținute pentru μ_a au fost în concordanță, până la 8%, cu valorile cunoscute pentru aceste materiale.

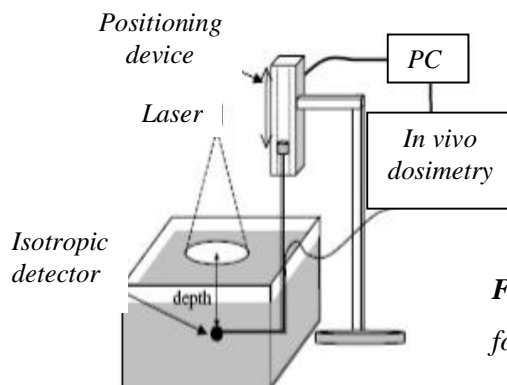


Figura IV.2.2.1. Dispozitivul experimental folosit pentru măsurători [Dimofte et al. 2005]

Au fost efectuate apoi 9 măsurători pe alte materiale simulatoare de țesuturi având proprietăți de absorbție și împrăștiere diferite: trei concentrații diferite de Liposyn: (A)

0,23%, (B) 0,53% și (C) 1,14% combinate cu trei concentrații de cerneală: 0,002%, 0,012% și 0,023%. În figura IV.2.2.2 se arată rezultatele obținute pentru cazul (A).

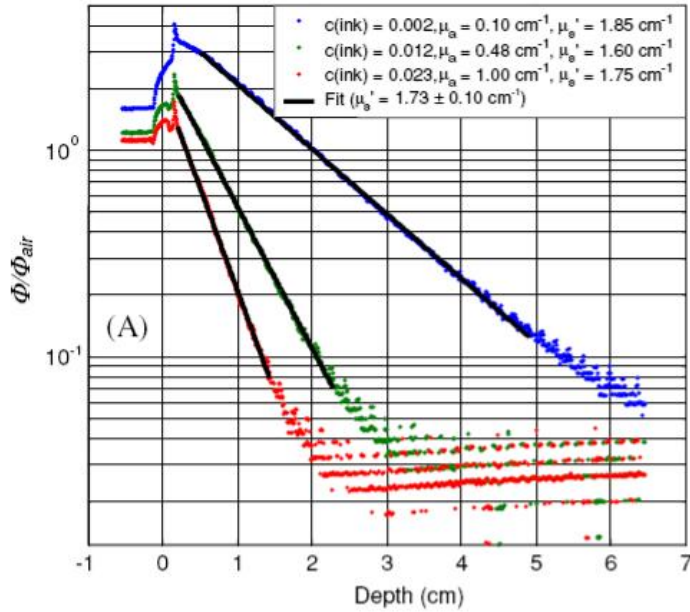


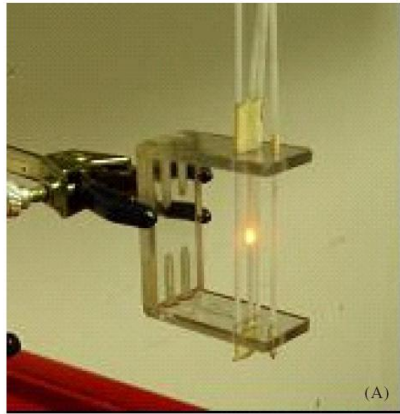
Figure IV.2.2.2. Optical properties characterization using broad beam method. Symbols represent measurements with an isotropic detector. Solid lines are the best fit.

B. Măsurători interstițiale

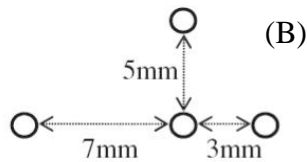
Dispozitivul experimental pentru măsurători interstițiale folosind un sistem de cateteri paraleli este prezentat în figura IV.2.2.3. În tabelul IV.2.2.1 sunt date valorile obținute pentru parametri optici de interes (μ_a , μ_s , h) folosind măsurători efectuate cu cateteri paraleli și cele efectuate cu un fascicul larg de lumină pentru materialul simulator (A).

Tabelul IV.2.2.1. Valorile constantelor optice (μ_a , μ_s , μ_{eff}) obținute folosind metoda cu catetri paraleli și metoda cu fascicul larg pentru materialul (A): 0,23% Liposyn și concentrațiile de cerneală: 0.002%, 0.012% și 0.023%. Măsurătorile au fost efectuate la distanța h dintre cateteri.

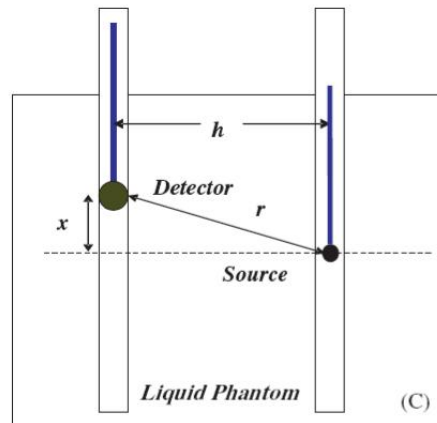
Separation	Parallel catheters			Broad beam			Difference (%)			
	h	μ_a	μ_s	μ_{eff}	μ_a	μ_s	μ_{eff}	μ_a	μ_s	μ_{eff}
A h=3mm	2.5	0.10	2.04	0.77	0.10	1.73	0.72	2.0	14.0	6.9
		0.47	2.11	1.72	0.48	1.73	1.58	5.1	17.9	7.5
		0.93	2.49	2.64	1.00	1.73	2.28	8.6	39.1	15.8
h=5mm	4.5	0.11	2.04	0.82	0.10	1.73	0.72	8.0	17.9	13.9
		0.53	2.21	1.87	0.48	1.73	1.58	9.4	27.7	18.4
		1.10	2.19	2.75	1.00	1.73	2.28	9.9	32.4	20.6
h=7mm	6	0.11	1.93	0.79	0.10	1.73	0.72	9.0	7.8	9.7
		0.55	1.91	1.78	0.48	1.73	1.58	12.7	6.7	11.3
		1.18	1.49	2.29	1.00	1.73	2.28	15.2	16.8	0.4



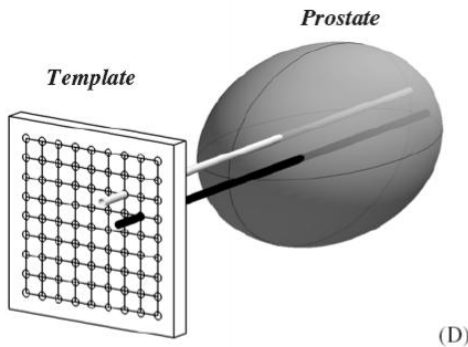
(A) Picture of the optical property device consisting of 4 parallel catheters positioned at 3 different distances (3, 5 and 7 mm) from the central catheter. The light source is placed in the centre catheter, while the detector is moved along each catheter, positioned at different distances from the light source.



(B) Top view of the optical property device pictured in (A).



(C) Schematics of the light source and detector placement. The distance between the light source and the detector is h .



(D) Diagram of catheter positioning during prostate PDT.

Figure IV.2.2.3. Experimental set-up for the parallel-catheter measurement system

Au fost măsurate de asemenea proprietățile optice ale țesutului de prostată în cazul a 11 pacienți care au prezentat cancer de prostată localizat. Măsurătorile au fost efectuate folosind dispozitivul descris mai sus. Valorile constantelor optice obținute în urma măsurătorilor sunt date în tabelul IV.2.2.2. [Zhu & Dimofte 2005a].

Tabelul IV.2.2.2. Proprietățile optice ale prostatei umane. Valorile din paranteză corespund la valoarea medie a constantelor măsurate în locuri diferite în prostată.

Patient number	μ_a (cm ⁻¹)	μ_s (cm ⁻¹)	δ (cm)
1	0.09	29.8	0.34
2	0.15	22.0	0.31
3	0.43(0.28)	7.69 (4.76)	0.41
4	0.21	11.8	0.37
5	0.27 (0.27)	10.5 (11.2)	0.50 (0.05)
6*	0.53 (0.36)	6.61 (4.51)	0.41 (0.09)
7*	0.63 (0.32)	4.62 (2.870)	0.42 (0.10)
8*	0.67 (0.17)	6.39 (3.18)	0.32 (0.10)
9*	0.71 (0.43)	8.99 (6.51)	0.32 (0.12)
10*	0.27 (0.14)	18.5 (11.6)	0.30 (0.07)
11*	0.72 (0.11)	3.37 (1.37)	0.39 (0.11)

Obiectivul principal al acestor investigații a fost elaborarea unui dispozitiv care să permită determinarea proprietăților optice (coeficientul de absorbție și de împrăștiere) folosind măsurători interstițiale *in-vivo*. Dispozitivul a fost testat pe materiale simulatoare de țesut având proprietăți optice diferite. În timpul măsurătorilor *in-vivo* distanța de scanare a fost de 5 cm și fiecare măsurătoare a durat 4 secunde, timp suficient de scurt pentru a obține date utile în timpul tratamentului. Rezultatele măsurătorilor au fost comparate și proprietățile optice obținute prin metoda *ex vivo*.

IV.2.3. Determinarea proprietăților optice ale mediilor heterogene tulburi folosind fibra cilindrică difuzivă

Obiectivul acestui studiu [Dimofte et al 2008] a fost examinarea fezabilității și a preciziei cu care se obține coeficientul de absorbție și coeficientul redus de împrăștiere în cazul mediilor tulburi heterogene folosind fibra cilindrică difuzivă (CDF-cylindrical diffusing fiber). Măsurătorile au fost efectuate pe materiale omogene și heterogene simulatoare de prostată. În cateter transparent au fost introduse surse de lumină liniare de diferite lungimi : de la 1 cm la 5 cm.

Dispozitivul experimental pentru măsurătorile interstițiale în phantoms este prezentat în figura IV.2.3.1. Sursele liniare de lumină de diferite lungimi (1,2,3,4 și 5

cm) au fost plasate în materialul simulator (phantom) printr-un cateter. Sondele folosite au fost detectori izotropi pe bază de fibră optică.

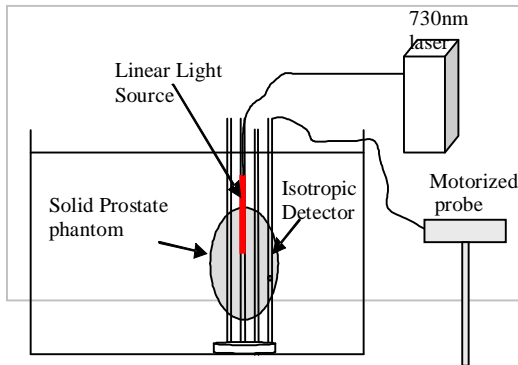


Figure IV.2.3.1. Dispozitivul experimental pentru măsurători.

S-au efectuat măsurători și pe material simulator de prostată (figura IV.2.3.2a) iar în figura (b) se arată cazul unui material neomogen, caracterizat prin constante optice diferite. În timpul tratamentului măsurătorile pe prostată s-au efectuat în două zone A și B, care apoi au fost împărțite în 9 zone (nu sunt prezentate în figură). Ca surse de lumină s-au folosit fibre cilindrice difuzive de lungimi diferite (1 până la 5 cm). Sursele de lumină au fost introduse în cateteri transparenți.

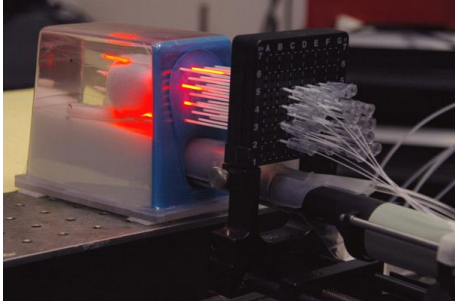
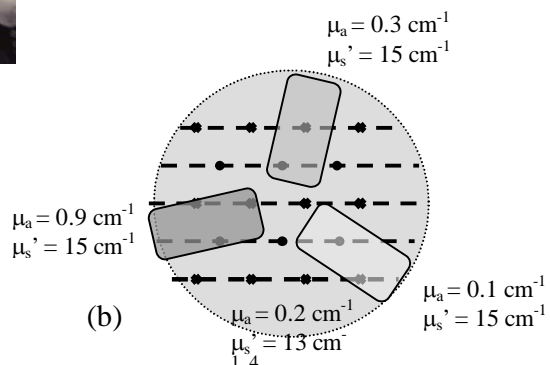


Figure IV.2.3.2. (a) Experimental setup for prostate measurement showing the placement of catheters inside the prostate.

(b) Diagram showing the needle positioning and inhomogeneity placement throughout the phantom.



În figura IV.2.3.3 se arată distribuția intensității luminii în aer, măsurat cu un detector izotrop de a lungul surselor liniare de diferite lungimi: 2, 3 și 4 cm. Distanța dintre sursă și detector s-a menținut constantă- 7mm.

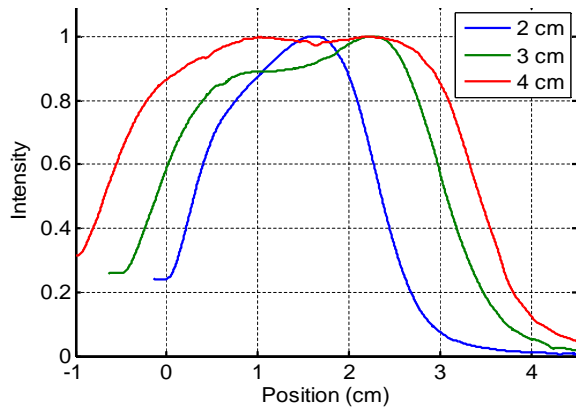


Figura IV.2.3.3. Distribuția luminii de alungul sursei liniare de lungime 2, 3 și 4 cm așezat la 7 mm de detectorul isotropic în aer.

În figura IV.2.3.4a se vede aspectul distribuției fluxului luminos determinat cu un detector așezat în prima zonă în raport cu sursa de lumină 1. Punctele corespund valorilor măsurate, curba de culoare roșie este rezultatul fitării iar curba albastră punctată corespunde scanării pentru o sursă particulară. În figura IV.2.3.4b. se arată valorile coeficientului de absorbție determinate de a lungul unei surse liniare de 4 cm în lungime.

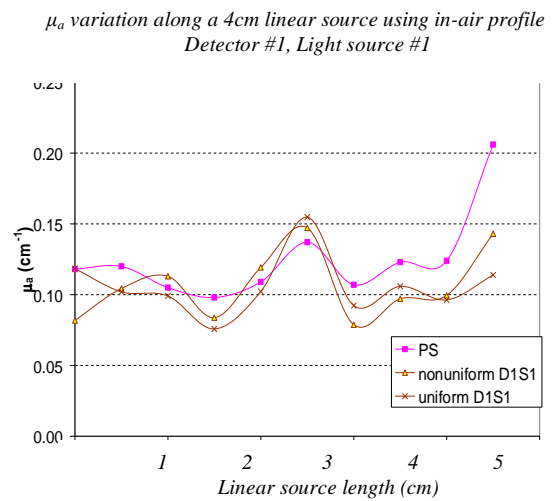
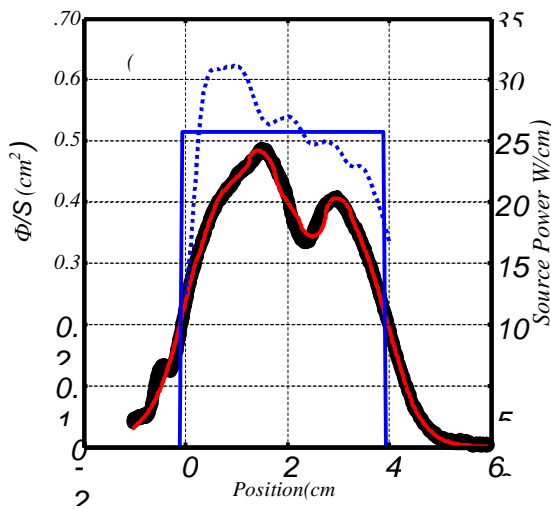


Fig.IV.2.3.4.(a) Distribuția luminii în cazul unei surse particulare (b)valorile coeficientului de absorbție în cazul sursei 1 și detecotului 1.

Având în vedere rezultatele obținute, se poate afirma că este posibil să se determine proprietățile optice ale unui mediu neomogen folosind aceleași surse liniare ca și în cazul tratamentului PDT interstițial. Totuși sensibilitatea determinării valorilor lui μ_s' nu este prea bună. Cu toate acestea, acest gen de măsurători sunt adecvate pentru determinări clinice. Eroarea descrește în cazul mediilor heterogene tulburi.

IV.2.4. Dozimetria luminii în diverse medii.

IV. 2.4a. Determinarea factorului de corecție al spotului orb, F_b

Obiectivele acestui studiu [Dimofte 2002] au fost: (1) estimarea coeficientului efectiv de atenuare (μ_{eff}) măsurând raportul Φ/Φ_{air} . Cunoscând valoarea lui μ_{eff} se poate determina distanța de penetrare δ în țesut; (2) examinarea variației spațiale a fluxului luminos la suprafața țesutului sânului în timpul tratamentului PDT cu MLu; (3) examinarea variației în timp al fluxului luminos pe suprafața sânului în timpul tratamentului; (4) determinarea proprietăților optice ale țesuturilor expuse la lumină în timpul tratamentului și determinarea adâncimii de penetrare a luminii; (5) studiul variației raportului Φ/Φ_{air} de raza fasciculului luminos. Toate aceste investigații s-au făcut cu scopul de a folosi tratamentul PDT pentru leziuni mici.

Determinarea factorului de calibrare β s-a efectuat cu un detector izotrop. Valoarea obținută a fost de $\beta = 0.86$ care este de același ordin de mărime cu valorile publicate [Marijnissen 1996] pentru alți detectori cu vârf de 1mm.

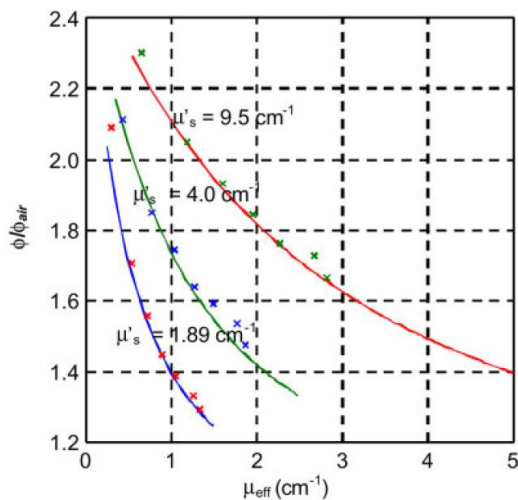


Figura IV.2.4.1. Variația raportului Φ/Φ_{air} la suprafața materialului stimulant de valorile lui μ_s și μ_{eff} . Fiecare simbol "x" corespunde măsurătorilor. Factorul de calibrare folosit pentru corectarea datelor experimentale este $\beta = 0.86$. [Dimofte 2002]

Pentru a găsi coeficientul efectiv de atenuare (μ_{eff}) din raportul Φ/Φ_{air} , s-au efectuat măsurători pe material simulator lichid în aceleași condiții cu măsurătorile *in-vivo*. Raportul dintre fluxul măsurat și fluxul incident (Φ/Φ_{air}) la suprafața *phantoms* în funcție de coeficientul redus de împrăștiere (μ_s') și coeficientul efectiv (μ_{eff}) este reprezentat în figura IV.2.4.1. S-au folosit trei concentrații diferite de intralipid 0.12%, 0.3%, and 0.6% și 7 concentrații de cerneală 0%, 0.007%, 0.014%, 0.0215%, 0.028%, 0.035%, and 0.042%.

Tratamentul PDT al peretelui sânelui și măsurătorile fluxului luminos

Scopul acestui studiu [Dimofte 2002] a fost determinarea dependenței spațiale și de timp a fluxului măsurat *in situ* în pacienți înrolați în tratamentul PDT cu M_{Lu} al cancerului de sân. Au fost investigați cinci pacienți. Toate tratamentele s-au făcut folosind același flux incident de 75 mW/cm² obținut din raportul dintre energia luminoasă totală livrată și aria suprafeței tratate. Timpul de tratament a fost de 2000secunde, ce corespunde la o iradianță luminoasă incidentă de 150 J / Cm². Radiația laser de 730 nm a provenit de la un laser diodă de 15 W. Rezultatele măsurătorilor au arătat variații spațiale considerabile ale fluxului prin locurile tratate, așa cum se vede în figura IV.2.4.2 pentru doi pacienți.

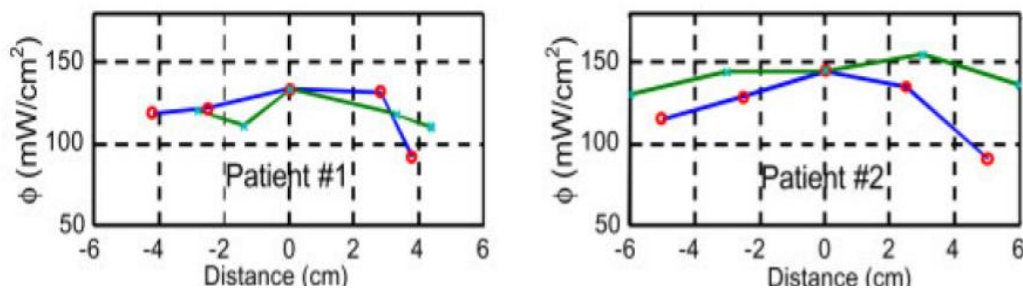


Figura IV.2.4.2. Distribuția fluxului luminos lateral (Φ) pe peretele sânelui pentru doi pacienți. x corespunde distribuției orizontale pe o direcție laterală, o corespund distribuției verticale pe o direcție sus-jos. [Dimofte 2002]

Variația în timp a fluxului luminos a fost mică. S-a observat o creștere semnificativă (aproximativ de două ori) a fluxului luminos măsurat în comparație cu fluxului incident calculat. Aceasta înseamnă că tratamentul propus trebuie prescris cu mare precauție. Tratamentul prescris bazat numai pe precizarea luminii incidente poate fi supraestimat, deoarece fluxul variază semnificativ de proprietățile optice ale fiecărui pacient și de conturul părții tratate, afectând astfel rezultatul tratamentului.

IV.2.4b. Dozimetria luminii la suprafața țesuturilor pentru domenii circulare restrânse

Tratamentul PDT a leziunilor de suprafață cu raza mai mică de 2 cm necesită precauții în prescrierea dozei de tratament. În lucrarea [Zhu & Dimofte et al 2003] se analizează cum se modifică fluxul luminos în funcție de dimensiunea domeniului tratat în condiții similare de tratament și cât de mare trebuie să fie câmpul luminos pentru a acoperi tratarea tumorii.

Fluxul luminii deasupra suprafeței țesutului s-a calculat folosind reflectanța difuză R_d așa cum s-a descris în acest paragraf și în [Simada 2001, Vulcan 2000, Dimofte 2002, Zhu & Dimofte et al 2003] folosind relațiile:

$$\frac{\Phi}{\Phi_{air}} = 1 + R_d \quad \text{unde } R_d \text{ este reflectanța difuză } R_d = \int_0^{90^\circ} r_d d\theta \text{ iar } \theta \text{ este unghiul sub}$$

care se emite lumina. S-au efectuat măsurători pe materiale simulatoare, cu proprietățile optice cunoscute pentru a verifica rezultatele simulării Monte Carlo. Pe suprafața materialului simulator s-au delimitat domenii circulare de diferite raze $R = 0.25, 0.35, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3$ cm pentru a studia influența ariei suprafeței tratate. Rezultatele măsurătorilor au fost comparate cu cele obținute din simularea Monte Carlo, așa cum se arată în figura IV.2.4.3.

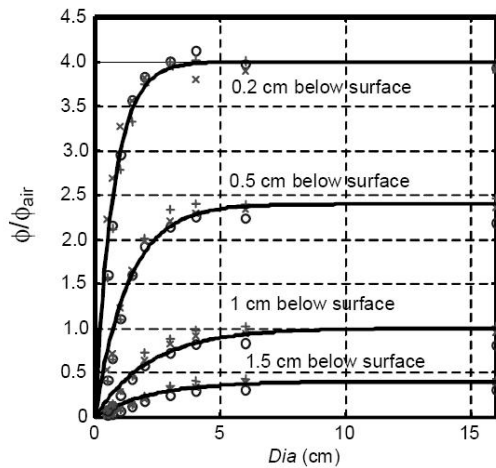


Fig.IV.2.4.3. Compararea rezultatelor măsurătorilor pentru Φ/Φ_{air} cu cele obținute din simularea Monte Carlo (linii) în funcție de diametrul ariei (1% Intralipid, $\mu_a = 0.1 \text{ cm}^{-1}$) Simbolurile corespund la măsurători la lungimi de undă diferite o: 532 nm, +: 630 nm, and x: 730 nm. [Zhu & Dimofte et al 2003]

Se observă că rezultatele măsurătorilor pentru Φ/Φ_{air} în țesut sunt în concordanță cu rezultatele obținute prin simularea Monte Carlo. Distanța de penetrare optică δ începe să se reducă semnificativ odată cu creșterea razei secțiunii iluminate. Acest efect devine important începând cu raza de 2cm. S-a analizat și dependența raportului Φ/Φ_{air} de raza fasciculului luminos. Diferențele observate dintre datele experimentale și cele ale simulării se pot datora diferenței dintre indicii de refracție al apei $n=1,33$. și al țesutului $n= 1,4$. O altă cauză ar putea fi folosirea unui factor de corecție prea mare pentru detectorul isotropic.

Măsurătorile in-vivo sunt în concordanță cu rezultatele simulării pentru tratarea domeniilor mici dacă detectorul izitropic este corectat pentru spotul orb. Fluxul luminos

în cazul câmpurilor circulare reduse este mult mai mic decât în cazul unui fascicul larg, pentru aceeași valoare a iradierii incidente.

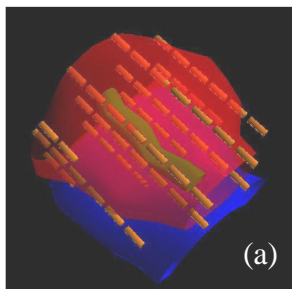
Capitolul V. Terapia fotodinamică (PDT): aplicații la tratamentul diverselor tipuri de tumori

V.1. Tratamentul cancerului de prostată

V.1.1. Dozimetria *in-vivo* luminii pentru tratamentul interstițial PDT

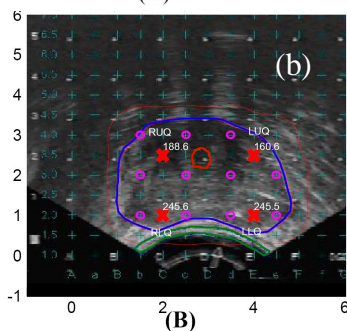
[Zhu&Dimofte 2006]

S-au efectuat măsurători *in-vivo* în cazul a 15 pacienți folosind detectori izotropi introduși în cateter și plasați în prostată. Întregul organ a fost împărțit în trei sau patru domenii distincte. Iluminarea s-a făcut cu radiație laser de 732 nm. Pentru a face măsurători în tot organul, în cateter au fost introduși fibre cilindrice difuzive (CDF) de diferite lungimi. Lungimea unui CDF într-o poziție particulară în prostată a fost astfel aleasă încât să acopere toată lungimea prostatei (Figura V.1.1.1a). În cazul în care prostata a fost împărțită în patru domenii, în fiecare a fost plasat câte un detector izotrop. Al cincilea detector a fost așezat în uretă, într-un cateter, pentru a monitoriza fluxul luminos în uretră (figura V.1.1.1b). Pentru a evalua distribuția fluxului luminos, în cazul unor pacienți selectați, înainte și după tratamentul PDT, în prostată a fost introdus o sursă punctiformă. Dependența fluxului luminos de poziție a fost determinată folosind un detector izotrop motorizat [Zhu 2005c].



(A)

Figure V.1.1.1. (a) Schematic of placement of light source and detectors for prostate PDT. Cylindrical diffusing fibers (CDF) were inserted into the catheters to illuminate the entire prostate gland. Four isotropic detectors (not shown) are placed in one of the catheters to detect the light fluence rate.



(B)

(b) Schematics of the relative positions between a CDF and four isotropic detectors overlaid on the US image on the 0.5-cm Template for patient #13. The detector positions are labeled as RUQ, LUQ, RLQ, and LLQ for right upper quadrant, left upper quadrant, right lower quadrant, left lower quadrant, respectively. [Zhu&Dimofte 2006]

Proprietățile optice, măsurate în cazul a 13 pacienți, au fost publicat în [Zhu&Dimofte 2005a]. S-au observat variații ale proprietăților optice măsurate, atât în interiorul prostatei în diferite locuri cât și între diverși pacienți. Aceste variații se datorează heterogeneității proprietăților optice ale țesuturilor. În cazul măsurătorilor efectuate cu sursa punctiformă s-au observat variații mari a distanței de penetrare în funcție de fluxul luminos raportat la puterea sursei (Φ/S).

Folosind valorile medii ale proprietăților optice măsurate și metoda kernel de calcul al fluxului luminos, se poate obține distribuția 3D a fluxului luminos pentru o anumită sursă. Datorită heterogeneității proprietăților optice ale țesuturilor s-au observat variații semnificative ale fluxului luminos, atât în cazul unui anumit organ cât și între organele diferiților pacienți.

Măsurătorile au fost comparate cu calculele efectuate și s-a constatat că fluxul luminos calculat folosind valorile medii ale proprietăților optice omogene conduce la o eroare medie de 85%. Dacă calculele se efectuează ținând cont de neomogeneitatea proprietăților optice, concordanța dintre valorile măsurate și cele calculate se îmbunătățește, eroarea ajungând la 20%.

Pentru a îmbunătăți concordanța dintre măsurători și calcule trebuie să se țină cont de proprietățile optice specifice ale fiecărui pacient.

V.1 2. Optimizarea dozimetriei în tratamentul PDT al prostatei

Optimizarea dozimetriei luminii se poate obține prin îmbunătățirea calculului fluxului luminos [Li&Dimofte 2008] și prin îmbunătățirea măsurătorilor proprietăților optice ale țesuturilor [Zhu&Dimofte 2005a].

Optimizarea măsurătorilor proprietăților optice s-a făcut în două etape prin utilizarea a două tipuri de surse de lumină: (1) sursă de lumină punctiformă și (2) sursă de lumină liniară.

(1) Proprietățile optice ale prostatei măsurate in.vivo în timpul tratamentului PDT cu MotexafinLutetium (MLu) [Zhu&Dimofte 2005a]

În prima fază a procesului de optimizare, măsurătorile proprietăților optice au fost efectuate folosind sursă de lumină punctiformă care emite lumină cu lungimea de undă de 732 nm. Scopul principal al studiului a fost determinarea proprietăților optice ale prostatei folosind lumină cu această lungime de undă. Au fost obținute și comparate valorile obținute înainte, în timpul și după tratament. S-au studiat diferențele între

pacienți precum și în cazul fiecărei prostate. S-au comparat valorile constantelor optice măsurate înainte și după tratament. Calibrarea detectorului izotrop s-a făcut după procedeul descris în lucrarea [Zhu&Dimofte 2005a]. În total au fost tratați 14 pacienți, dintre care doar pentru 13 s-au măsurat proprietățile optice. Ca surse de lumină s-au folosit fibre cilindrice difuzive (CDF) având lungimi active diferite de 1, 2, 3, 4, și 5 cm. În figura V.1.2.1 se arată variația fluxului luminos măsurat de-a lungul cateterului (reprezentat prin curba continuă deoarece sunt prea multe date experimentale) și fitarea (symbol) asociată. Figura (a) corespunde măsurătorilor în locuri diferite în aceeași prostată iar figura (b) pentru măsurătorile efectuate în acelaș loc dar înainte și după tratament.

S-au observat de asemenea diferențe mari între pacienți. În comparație cu investigațiile efectuate pe prostata canină [Zhu&Dimofte 2003], și în acest caz s-a observat o relație liniară între concentrația de substanță fotosensibilă MLu și valoarea constantei optice μ_a pentru iluminarea cu 732 nm. În cazul prostatei umane această constantă este $\mu_a = 0.23 \text{ cm}^{-1}$, pe când la câini s-a găsit $\mu_a = 0.08 \text{ cm}^{-1}$.

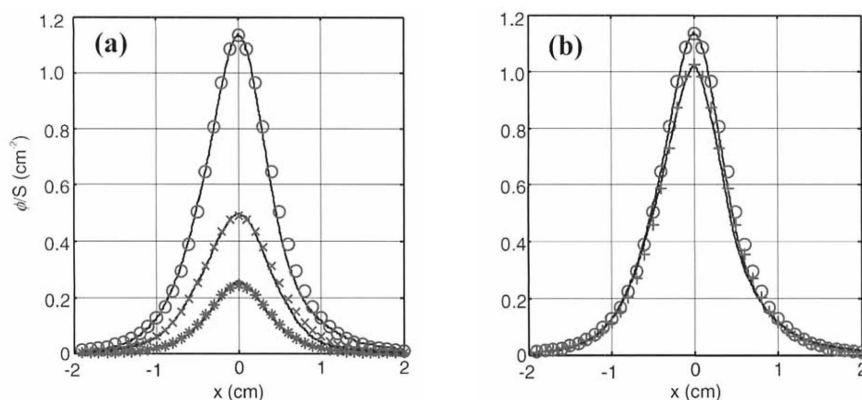


Figura V.1.2.1. Fluxul luminos măsurat raportat la unitatea de arie (Φ/S) la diferite distanțe, x , de sursa de lumină de-a lungul cateterului în cazul pacientului 13. (a) Fluxul în cadranul dreapta jos (O), cadranul deapta sus (x) și (*) în cadranul stânga sus înainte de tratamentul PDT.

(b) Fluxul luminos înainte (o) și după (+) tratamentul, pentru cadranul dreapta jos light treatment in the right lower quadrant of the prostate gland.

(2) etapa a doua a optimizării măsurătorilor proprietăților optice, prostata a fost iluminată cu o sursă liniară care emite emite lumină cu lungimea de undă de 732 nm. Rezultatele obținute au fost descrise în capitolul IV.2.3.

V.2. Tratamentul cancerului la plămân

În studiul [Dimofte 2009] s-a examinat relația dintre timpul de tratament PDT, volumul și suprafața toracică a pacienților supuși tratamentului prin terapie fotodinamică. S-a analizat fluxul luminos livrat pacienților în funcție de timpul tratamentului, volumul și aria suprafeței tratate, precum și precizia măsurărilor. Terapia fotodinamică a fost aplicată pacienților după ce plămânul bolnav a fost parțial rezecat. Cu 24 ore înainte de operație fiecărui pacient i s-a injectat Photofrin (porfimer sodium) cu concentrația de 2 mg/kg . Radiația luminoasă de 630 nm a fost asigurată de un dye laser pompat de un laser de tip KTP-YAG (*model 630XP, Laserscope inc, SanJose, CA*). Radiația laser a fost transmisă pacientului prin intermediul unei sonde optice difuze compusă dintr-o fibră optică, montată într-un tub endotraheal modificat, care se termină cu un balon umplut cu 0,1% intralipid. Fluxul luminos utilizat la 630 nm a fost de 60 J/cm^2 și a fost monitorizat în 7 locuri diferite de a lungul tratamentului.

Proprietățile optice ale diferitelor țesuturi din cavitatea toracică au fost măsurate cu ajutorul unei sonde optice. În figura V.2.1. se arată modul în care se transmite lumina pacientului, iar în figura V.2.2 modul în care au fost cusuți detectorii de lumină în peretele plămânului.

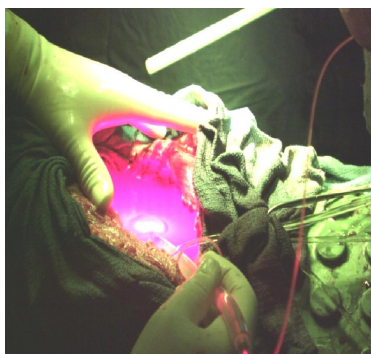


Fig. V.2.1. Transmiterea luminii roșii .

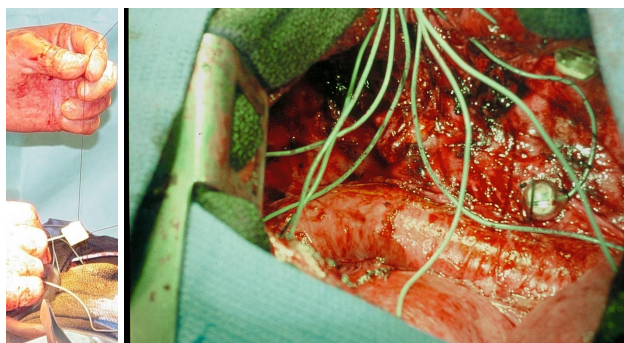


Fig. V.2.2. Modul în care se fixează (coase) detectorii de lumină.

Modul în care s-a calibrat detectorul izotrop este descris în [Dimofte 2009, 2010].

Precizia în timp a dozimetriei luminii *in-vivo* a fost determinată prin examinarea preciziei calibrării fiecărui detector folosind metoda sferei integrante. S-a examinat și incertitudinea factorului de calibrare pe o perioadă lungă de timp.

Pentru a verifica corectitudinea expresiei folosite pentru calculul reflectanței difuze s-au efectuat măsurători pe apă și pe material simulator lichid.

În figura V.2.3 se arată comparația dintre valorile măsurate și cele teoretice. Curbele reprezentate prin linie continuă reprezintă valorile teoretice, iar diferitele simboluri corespund valorilor măsurate pentru diferite materiale cu proprietăți optice cunoscute și date în grafic. Φ este fluxul de lumină măsurat la suprafața țesutului, iar Φ_{air} este fluxul luminos incident. Se observă că este concordanță destul de bună între valorile experimentale și cele teoretice.

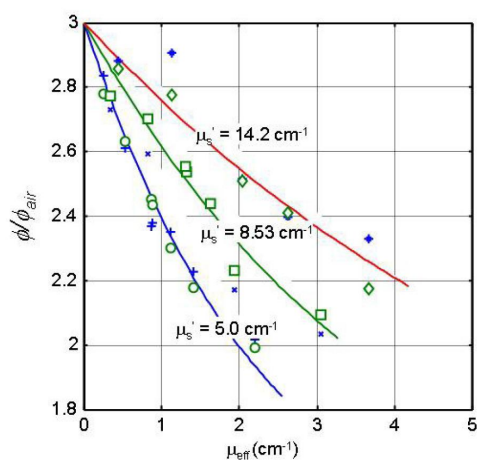


Figure V.2.3. Comparație între valorile măsurate și cele teoretice

Folosind reflectanța difuză măsurată se poate calcula coeficientul liniar (k) dintre timpul de tratament și aria tratată. Valorile lui k în general descresc cu creșterea coeficientului efectiv de atenuare, deși există diferențe, probabil datorită unei distribuții a coeficienților de absorbție și de împrăștiere.

S-a găsit o dependență liniară între timpul de tratament și aria tratată : $t (sec) = 4.80 A (cm^2)$. O relație asemănătoare s-a găsit și pentru volumul tratat: $t (sec) = 2.33 V (cm^3)$.

Rezultatele observate pot fi explicate folosind teoria sferei integrate și proprietățile optice ale țesutului, presupunând că lichidul sărat are un coeficient de absorbție egal cu $0,05 cm^{-1}$. Rezultatele acestui studiu pot fi folosite drept ghid clinic pentru tratamente PDT la plămân.

V.3. Tratamentul cancerului la cap și gât

Scopul acestui studiu a fost determinarea proprietăților optice (coeficientul de împrăștiere și de absorbție) în material simulator de țesut și măsurari interstițiale *in-vivo*

folosind un dispozitiv de detecție a luminii confecționat în acest scop. Pacienții investigați aveau tumori pre-maligne și maladii microinvazive superficiale la cap și gât.

Măsurători efectuate pe material simulator (phantoms)

Materialul simulator a fost confecționat din Intralipid și cerneală de diferite concentrații: 0.23, 0.53, 1.14 , 1.91% intralipid și 0.002, 0.012, 0.023, 0.034%.cerneală. Determinarea proprietăților optice a fost efectuat prin măsurarea raportului dintre fluxul luminos și puterea sursei de lumină de a lungul unui canal liniar fixat la o anumită distanță (4 mm) de sursa de lumină. Sistemul pentru detecția luminii este compus din doi cateteri paraleli așezați la 4 mm unul de altul. Lumina difuză, care provine de la un vârf cilindric de 2 mm, este colectată de un detector izotrop având un balonaș de 0,5 mm. Poziția detectorului este determinată cu o precizie de 0,1mm și este deplasat cu ajutorul unui motor în trepte controlat de un calculator. Sistemul de achiziție înregistrează automat raportul dintre fluxul luminos și puterea sursei de lumină în funcție de poziția detectorului și îl reprezintă graphic. Datele experimentale sunt fitate ținând cont de teoria difuziei, obținându-se astfel, prin extrapolare, constantele optice μ_a și μ_s' . Coeficientul de împrăștiere (μ_s') și coeficientul de absorbție (μ_a) al materialului simulator lichid sunt cunoscute. Pentru a interpreta rezultatele măsurătorilor s-a folosit teoria difuziei elaborată pentru o sursă de lumină într-un mediu semi-infinit descris în capitolul IV.

Dispozitivul experimental elaborat permite măsurători, atât în fascicul larg de lumină cât și situației ce corespunde modelului semi-infinit. Programul de calcul, elaborat pe baza programului de calcul *Matlab*, permite analiza datelor experimentale precum și obținerea constantelor optice μ_a și μ_s' . În figura V.3.1. se arată rezultatele în cazul unuia dintre materialele simulatoare de țesut studiate.

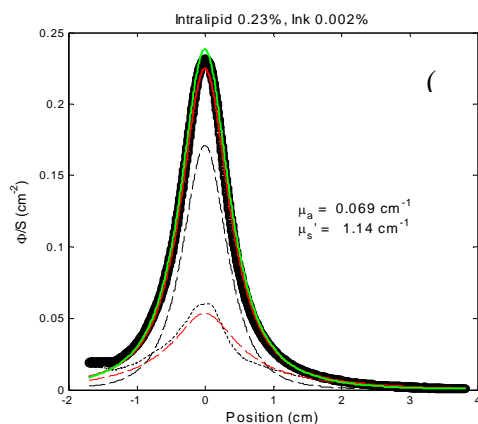


Figure V.3.1. Optical properties of the investigated phantom.

Constantele optice au fost determinate folosind metoda fasciculului larg și cu metoda care folosește doi cateteri. Rezultatele obținute pentru constantele optice, folosind cele două metode, sunt comparate între ele pentru toate materialele simulatoare amintite mai sus.

Măsurători clinice

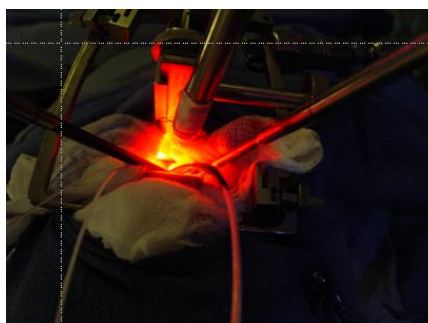
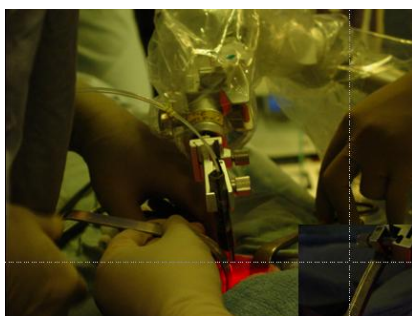
Pacienților care au fost tratați cu terapia fotodinamică li s-a administrat oral ALA, doza fiind de 60 mg per kg , raportat la greutatea pacientului. ALA (5-aminolevulinic acid) este o substanță fotosensibilă, un fotosensibilizant intrinsec, care este convertit *in-situ* în substanța fotosensibilizantă, cunoscută sub numele de protoporphyrin IX. Doza luminoasă a fost de 50-200 J/cm². Lungimea de undă folosită la tratament a fost de 630 nm de la o sursă laser.

Detectorul de lumină constă din doi cateteri paraleli care transmit lumina, așezați la 5 mm una de alta (figura V.3.2). Diametrul unui cateter este de 2 mm. Într-unul dintre cateteri se așează o sursă liniară difuzivă, de 2 mm lungime.



Figura V,3,2. Dispozitivul cu doi catetri paraleli folosit pentru determinarea proprietăților optice.

În figura V.3.3. se arată modul în care este dispus dispozitivul de tratament PDT în cazul unui pacient.



Figurae V.3.3 Actual light delivery and optical property measurement picture during treatment for one of the H &N patients.

Detectorii au fost calibrați ca să măsoare fluxul de lumină absolut în aer și a fost corectat pentru a elimina efectele datorate descreșterii indicelui de refracție la interfața

substanței simuloare lichid-solid. Timpul de tratament a fost calculat ținând cont de fluxul de lumină inițial.

Pentru a determina spectrele de absorbție și de împrăștiere a țesutului, lumina albă reflectată difuz a fost colectată de un spectrograf și analizat folosind modelul de difuzie P_3 elaborat de Hull [Hull 2001]. Rezultatele obținute prin cele două metode de măsurare au fost comparate. Proprietățile optice ale tumorii și ale țesutului sănătos au fost determinate atât înainte de tratamentul PDT, cât și după tratament folosind metoda cu doi cateteri paraleli. S-au observat diferențe mari între proprietățile optice ale țesuturilor investigate. De asemenea s-au observat variații mari ale valorii constantei μ_{eff} . Pentru a folosi tratamentul PDT sunt necesare studii suplimentare.

Concluzii

Învestigațiile efectuate și prezentate în această teză pot fi împărțite în două categorii : (I) studii legate de elaborarea unor metode cât mai precise și rapide pentru determinarea factorului de calibrare a detectorului folosit în măsurători și a constantelor optice ale diferitelor țesuturi folosind diferite metode de măsurare, (II) aplicarea terapiei fotodinamice la tratarea cancerului de prostată, plămân, cap și gât.

(I)

- ❖ S-a analizat teoretic și experimental reacția unui detector izotrop în funcție de indicele de refracție al mediului înconjurător. Modelul teoretic și rezultatele experimentale au demonstrat că efectul unui mediu intermediar este neglijabil.
- ❖ A fost elaborat un dispozitiv și o metodă pentru determinarea rapidă și precisă a proprietăților optice ale substanțelor lichide simuloare de țesuturi. Utilizarea acestei metode la determinarea proprietăților optice ale prostatei este de asemenea prezentată.
- ❖ Proprietățile optice ale substanțelor simuloare de țesut de prostată au fost determinate cu ajutorul unei surse liniare în loc de o sursă punctiformă. S-au studiat atât medii omogene cât și medii heterogene. Caracterizarea proprietăților optice a fost făcută cu două metode diferite.
- ❖ S-a determinat *in situ* dependența spațială și de timp a fluxului luminos în cazul cancerului de sân.
- ❖ S-a determinat factorul de conversie în cazul a cinci pacienți tratați PDT folosind MLu ca substanță fotosensibilizantă. S-a observat o creștere, de până de două

ori, a fluxului luminos în comparație cu fluxul calculat. Ca urmare, în cazul tratamentului cancerului de sân trebuie luate precauții la întocmirea protocolului dozei de tratament.

- ❖ Întocmirea protocolului de tratament bazat numai pe cunoașterea fluxului inițial, fără a ține cont de particularitatea fiecărui pacient poate afecta reușita tratamentului.
- ❖ S-a investigat modificarea fluxului luminos în cazul tumorilor mici, reduse și de suprafață, în vederea utilizării PDT în cazul acestor maladii.

(II)

Tratamentul cancerului de prostată

- ❖ S-a prezentat dozimetria luminii *in-vivo* în cazul tratamentului fotodinamic interstițial al cancerului de prostată. Măsurătorile proprietăților optice s-au efectuat *in-vivo*, în cazul iradierii cu lumină de lungimea de undă de 732 nm în cazul a 15 pacienți. S-au folosit detectori izotropi plasați în cateteri inserați în prostată. Rezultatele măsurătorilor au fost comparate cu cele calculate. Dacă calculele se fac ținând cont de proprietățile optice heterogene ale țesuturilor, concordanța dintre calcule și măsurători se îmbunătățește până la 20%. Pentru a optimiza concordanța dintre calcule și măsurători trebuie să se țină cont de distribuția proprietăților optice în cazul fiecărui pacient.
- ❖ Se prezintă două modalități de îmbunătățire a dozimetriei luminii în cazul tratamentului fotodinamic al cancerului de prostată, și anume: optimizarea calculului fluxului luminos și optimizarea măsurătorilor constantelor optice. Se prezintă rezultatele obținute în cazul a 14 pacienți tratați. Măsurătorile s-au efectuat înainte, în timpul și după tratament. S-au observat diferențe mari între pacienți, precum și în cazul fiecărui pacient în parte, în diferite porțiuni a prostatei.

Tratamentul cancerului de plămân

- ❖ În acest caz pentru dozimetria *in-vivo* luminii se folosesc detectori izotrop cusuți în peretele cavității pleurale. Monitorizarea s-a făcut cu 7 detectori.
- ❖ Folosind constantele optice măsurate *in vivo*, s-a calculat teoretic relația dintre timpul de tratament și aria suprafeței tratate. Valorile măsurate au fost comparate cu cele calculate.

- ❖ S-a determinat precizia în timp a dozimetriei luminii în vivo prin examinarea preciziei calibrării individuale a detectorilor folosind metoda sferei integrante.
- ❖ S-a stabilit relația dintre timpul de tratament, aria susuprafeței și volumul domeniului tratat folosind terapia fotodinamică în tratamentul cancerului la plămân. Rezultatele obținute pot fi folosite ca și ghid în prescrierea tratamentului clinic.

Tratamentul cancerului la cap și gât

- ❖ S-au determinat proprietățile optice *in-vivo* folosind un dispozitiv pentru detecția luminii elaborat în acest scop.
- ❖ S-a validat dispozitivul și metoda efectuând măsurători pe substanțe lichide simulatoare de țesut cu constantele optice cunoscute.
- ❖ S-au determinat proprietățile optice folosind metoda cu fascicul larg de lumină, cu medoa a doi cateteri paraleli și metoda absorbției. S-au comparat rezultatele obținute.
- ❖ Datele experimentale au fost interpretate pe baza teoriei difuziei al sursei de lumină într-un domeniu semi-infinit.
- ❖ S-au măsurat *in vivo* proprietățile optice ale tumorii și a țesutului sănătos, atât înainte de tratamentul PDT, cât și după tratament. S-au observat diferențe mari între aceste valori. De asemenea s-au observat variații mari pentru valorile lui μ_{eff} .

Bibliografie

- | | | |
|--------------------------|------|--|
| Cope | 1988 | Cope M. and Delpy D.T. Med. Biol. Eng. Comput. 26 (1988)289 |
| Dimofte | 2002 | Dimofte A , Zhu TC, Hahn SM, and Lustig RA, "In Vivo Light Dosimetry for Motexafin Lutetium-mediated PDT of Recurrent Breast Cancer," Lasers in Surgery and Medicine 31 (2002) 305-312 . |
| Dimofte
et al. | 2005 | A. Dimofte , J. C. Finlay and T. C. Zhu, "A method for determination of the absorption and scattering properties interstitially in turbid media," Physics in medicine and biology 50(10) (2005) 2291-2311 |
| Dimofte
et al | 2008 | Dimofte A , Finlay JC, Li J, and Zhu TC, "Determination of optical properties in a heterogeneous turbid media using a cylindrical diffusing fiber," Proceedings of SPIE (San Jose, CA), Vol. 6845 , 2008 |

- Dimofte** 2009 **A. Dimofte**, T. C. Zhu, J. C. Finlay, M. Cullighan, C. E. Edmonds, J. S. Friedberg, K. Cengel, and S. M. Hahn, *In-vivo Light dosimetry for pleural PDT* Proc. SPIE 7164 (2009) 132-144
- Dimofte** 2010 **Dimofte A**, T. C. Zhu, J. C. Finlay, M. Cullighan, C. E. Edmonds, J. S. Friedberg, K. Cengel, and S. M. Hahn, *In-vivo Light dosimetry for HPPH-mediated pleural PDT* Proc. SPIE 7551 (2010) 6pg
- Farrell 1992 Farrell T J and Patterson M S , Med. Phys. 19 (1992) 879–88
- Finlay & Dimofte** 2004 Finlay, J. C., T. C. Zhu, **A. Dimofte**, D. Stripp, S. B. Malkowicz, R. Whittington, J. Miles, E. Glatstein and S. M. Hahn, *In vivo determination of the absorption and scattering spectra of the human prostate during photodynamic therapy.* Proc. SPIE 5315 (2004) 132-142
- Finlay** 2006 J. C. Finlay, T. C. Zhu, **A. Dimofte**, D. Stripp, S. B. Malkowicz, T. M. Busch and S. M. Hahn, *"Interstitial fluorescence spectroscopy in the human prostate during motexafin lutetium-mediated photodynamic therapy,"* Photochemistry and Photobiology 82 (2006) 1270-1278
- Finlay & Dimofte** 2006 J. C. Finlay, T. C. Zhu, **A. Dimofte**, J. S. Friedberg, and S. M. Hahn, *Diffuse reflectance spectra measured in vivo in human tissues during Photofrin-mediated pleural photodynamic therapy* Proc. of SPIE vol 6139 (2006) 613900
- Groenhuis 1983 Groenhuis RAJ, Ferwerda HA, Bosch JJT.
a App Opt 22 (1983)2456-2462.
- Groenhuis 1983 Groenhuis RAJ, Bosch JJT, Ferwerda HA. *"Scattering and absorption of turbid materials determined from reflection measurements. 2: Measuring method and calibration".* App Opt. 22 (1983) 2463-2467.
- Hillegersberg 1994 van Hillegersberg R, Kort W J and Wilson J H P
g Drugs 48 (1994) 510–27
- Hull 2001 Hsi, R. A., A. Kapatkin, J. Strandberg, T. Zhu, T. Vulcan, M. Solonenko, C. Rodriguez, J. Chang, M. Saunders, N. Mason and S. Hahn *Photodynamic therapy in the canine prostate using motexafin lutetium.* Clin. Cancer Res. 7 (2001) 651-460.
- Jacques 1987 SL Jacques and SA Prahl, Lasers Surg. Med. 6(1987) 494-503
- Jacques 1998 Jacques S L, Photochem. Photobiol 67 (1998) 23-32
- Li & Dimofte** 2008 Jun Li, T. C. Zhu, X. Zhou, **Dimofte A**, and J. C. Finlay *"Integrated light dosimetry system for prostate photodynamic therapy", Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XVII,* edited by David Kessel, Proc. of SPIE Vol. 6845, 68450Q, (2008) 1605-7422/08/\$18 • doi: 10.1117/12.763806
- Marijnissen 1993 Marijnissen J P A 1993, PhD Thesis Universiteit Amsterdam

- Patterson 1989 Patterson M S, Schwartz E. and Wilson B C, Proc. SPIE 1065
a (1989) 115-122
- Marijnissen 1996 Marijnissen JPA and Star WM, Phys Med Biol 41(1996) 1191
- Schmitt 1990 Schmitt J. M. , Zhou G.X. , Walker E.C. and Wall R. T. ,
Multilayer model of photon diffusion in skin,
J. Opt. Soc. Am. A 7 (1990) 2141-2153
- Shimada 2001 Shimada M, Yamada Y, Itoh M, and Yatagai T,
Phys Med Biol 46 (2001) 2397-2406
- Steinke 1986 Steinke J. M. and Shephert A.P
IEEE Trans. Biomed. Eng., 34 (1986) 826-833
- Vulcan 2000 Vulcan TG, Zhu TC, Rodriguez CE, His RA, Fraker DL, Baas P,
Murrer LH P, Star WM, Glatstein E, Yodh AG, and Hahn SM.
Lasers Surg Med 2000; 26:292-30
- Zhu& 2003 Zhu T C, **Andreea Dimofte**, Stephen M Hahn, and Robert A
Dimofte et al Lustig *Light dosimetry at tissue surfaces for small circular
fields*, Optical Methods for Tumor Treatment and Detection:
Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XII,
David Kessel, Ed, Proceedings of SPIE Vol. 4952 (2003) 56-67
- Zhu& 2003 Zhu T C, Hahn S M, Kapatkin A S, **Dimofte A**, Rodriguez C E,
Dimofte Vulcan T G, Glatstein E and Hsi R A 2003 *In vivo optical
properties of normal canine prostate at 732 nm using motexafin
lutetium mediated photodynamic therapy*
Photochem. Photobiol. 77 (2003) 81–88
- Zhu& 2005 Zhu T C, **Dimofte A**, Finlay F C, Stripp D, Bush T, Miles J,
Dimofte a Whittington R, Malkowicz S B, Tochner Z, Glatstein E and
Hahn S M, *Optical properties of human prostate at 732 nm
measured in vivo during Motexafin Lutetium-mediated
photodynamic therapy*.
Photochem. Photobiol. 81(2005) 96–105
- Zhu& 2005 Zhu T C, **Dimofte A**, Finlay J C, Glatstein E and Hahn S M
Dimofte b ,"*Detector calibration factor for interstitial in vivo light
dosimetry using isotropic detectors with scattering tip*"
Proc. SPIE 5689 (2005)174–85
- Zhu 2005 Zhu T C, J. C. Finlay and S. M. Hahn,
c J. Photochem.PhotobioBiology B 79 (2005) 231-241
- Zhu 2006 T. C. Zhu and J. C. Finlay, Photodiagnosis and photodynamic
therapy 4 (2006) 234-246
- Zhu& 2006 Zhu T C, J. Lin, J C.Finlay, **Dimofte A**, D. Stripp, Malkowicz B
Dimofte and Hahn S M ,"*In- vivo light dosimetry of interstitial PDT of
human prostate*"
Proc. SPIE 6139 (2006)61390L
- Wilson 1986 B.C. Wilson and M S Patterson,
Phys. Med Biol.31 (1986) 327-360