



**UNIVERSITATEA BABES-BOLYAI**

**FACULTATEA DE FIZICA**

**Andrada R. Stan**

**ANALIZE DOZIMERICE PENTRU APLICATOARELE  
MULTICANAL MAMMOSITE FOLOSITE IN IRADIAREA  
PARTIALA ACCELERATA A SANULUI**

*Rezumatul Tezei de Doctorat*

Indrumator Stiintific

**Prof. Univ. Dr. Onuc Cozar**

**Cluj Napoca**

**2013**

## CUPRINS

CAPITOLUL 1	INTRODUCERE.....	4
CAPITOLUL 2	ASPECTE TEORETICE.....	6
2. 1.	Interactiunea fotonilor cu materia .....	6
2.1.1.	Efectul Compton.....	6
2.1.1.1.	Cinematica efectului Compton .....	6
2.1.1.2.	Probabilitatea interactiunii Compton.....	8
2.1.1.3.	Dependenta efectului Compton de energie si de numar atomic.....	10
2.2.	Concepte generale ale Brahiterapiei .....	10
2.2.1.	Metode de specificare a surselor de brahiterapie.....	10
2.2.2.	Formalismul de calcul al dozei.....	10
2.3.	Brahiterapia cu rate de doze inalte (HDR) – Aspecte generale .....	11
2.3.1.	Modelul linear-quadratic .....	12
2.3.2.	Descrierea unitatii de HDR si calibrarea sursei de radiatii.....	13
2.3.3.	Formalismul de calcul al dozei in brahiterapia cu rate de doze inalte (HDR).....	14
CAPITOLUL 3	ANALIZE DOZIMETRICE PENTRU DETERMINAREA MODELULUI OPTIM AL UNUI APLICATOR TIP BALON.....	14
3.1.	Descrierea si selectia aplicatorilor.....	14
3.2.	Echipamentul utilizat.....	16
3.3.	Tehnica de planning.....	16
3.3.1.	Conturarea si definirea structurilor.....	16
3.3.2.	Prescrierea si optimizarea dozei.....	18
3.4.	Rezultate si Discutii.....	19

CAPITOLUL 4 DETERMINAREA APLICABILITĂȚII CLINICE A BALONULUI MS- ML EXPANDAT LA 23 CC.....	22
4.1. Tehnica de generare a planurilor de tratament.....	22
4.1.1 Reconstructia și definirea structurilor folosite în studiu.....	23
4.1.2. Prescrierea și optimizarea dozei de tratament .....	25
4.2. Rezultate și discuții.....	26
CONCLUZII.....	29
MULTUMIRI.....	32
BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ.....	33

## INTRODUCERE

Una dintre principalele preocupari ale lumii medicale contemporane este cresterea continua si agresiva a cazurilor de cancer de la an la an, in ciuda recentelor progrese inregistrate de metodele de diagnostic si tratament. In conformitate cu Societatea Americana de Cancer (ACS) si Organizatia Mondiala a Sanatatii (WHO), cancerul este principal cauza de deces la nivel mondial, inregistrand in prezent 7,6 milioane de decese pe an, cu o perspectiva de crestere la 13, 1 milioane de decese pe an pana in anul 2030 [1,2].

Principalele metode de tratare a cancerului sunt: interventia chirurgicala, radioterapia, chimioterapia, terapia cu hormoni, terapia biologica si terapia tintita. In sustinerea acestei teze ma voi concentra doar pe tratamentul cancerului prin terapia cu radiatii. In mod specific, obiectivul de cercetare al acestei teze a fost determinarea unui aplicator optim pentru tratarea stadiilor incipiente ale cancerului la san prin folosirea Brahiterapiei cu Rate de Doze Inalte de Radiatii (HDR).

Radioterapia joaca un rol important in tratamentul cancerului de san si in functie de pozitia tumorii si de extinderea bolii poate fi aplicata ca: (1) Radioterapie externa (EBRT) sau intern prin (2) Brahiterapie. Brahiterapia este o metoda de tratament care presupune iradierea tumorilor cu surse radioactive plasate intern, avand ca effect o reducere a riscului de iradiere a unei suprafete largi de tesut sanatos adiacent. In comparatie cu terapia conventionala EBRT, avantajele fizice ale brahiterapiei constau intr-o distributie superioara a dozei de radiatii in volumul tumoral. In domeniul radioterapiei sunt intalnite diferite abordari terapeutice, urmand protocoale si scheme de tratament standardizate, bazate pe stadiul, extinderea bolii si preferintele pacientului. Terapia de conservare a sanului (Breast Conserving Therapy-BCT), este tratamentul ales de majoritatea femeilor diagnosticate cu cancer de san in stadii incipiente. Asa cum am mentionat anterior, aceasta procedura poate fi aplicata prin folosirea radioterapiei externe sau a brahiterapiei. Una dintre metodele de tratament in care sanul este pastrat intact si doza este indreptata numai catre volumul tumoral si o mica margine adiacenta este Iradierea Accelerata Partiala a Sanului (APBI-Accelerated Partial Breast Irradiation).

Utilizarea acestei tehnici implica scheme de tratament mai scurte decat in metoda traditionala, cu o doza mult mai mare de radiatii pe fractiune de tratament, in vreme ce doar o mica parte a tesutului sanatos este iradiata.

APBI a devenit in ultima decada o alegere populara in terapia de conservare a sanului. Mai multe studii au aratat ca, raportat la controlul local si la ratele de supravietuire, efectul terapiei de conservare a sanului este comparabil cu cel al mastectomiei radicale modificate pentru cancerul de san in stadiu incipient [3-6]. La inceputurile sale, modul de tratament APBI a fost aplicat ca brahiterapie interstitiala, o metoda care nu a fost impartasita de multe centre, in principal data fiind complexitatea acestei proceduri [7-10]. In plus, radioterapia externa de mare precizie si radioterapia intraoperativa cu fotoni si electroni au fost folosite ca tehnici de tratament APBI [11-14]. Urmatoarea generatie a fost reprezentata de MammoSite (MS) (Cytac Corp, Marlborough, MA). De la data aprobarii de catre Administratia Americana pentru Hrana si Medicamente (American Food and Drug Administration – FDA), in 2002, folosirea APBI a crescut considerabil datorita plasarii facile si precise a aplicatorului, datorita modului de calcul al dozei mai putin complex si confortului crescut al pacientului. Anumite studii descriu caracteristicile dozimetrice, fiabilitatea, siguranta si in acelasi timp slabiciunile aplicatorului MS [15-22].

In ultimii ani, aplicatorul multicanal a fost dezvoltat, testat si introdus in practica clinica. SAVI (SAVI, Cianna Medical, Aliso Viejo, CA) si Contura Multilumen-Balloon (Contura MLB, SenoRx, Inc., Irvine, CA) au fost probabil cele mai populare aplicatoare multicanal existente. Anumite publicatii au contrastat si comparat aplicatorul MS cu un singur canal cu configuratiile multicanal proiectate recent si au aratat ca ultimele ofera o flexibilitate mai mare in timpul procesului de plan tratament si un progres in minimizarea dozei in tesutul normal sanatos [23-30].

Prezenta lucrare a fost conceputa in scopul de a obtine date dozimetrice care sa determine cel mai bun design pentru un nou aplicator multicanal (MS-ML). Toate aplicatoarele test au fost de tip balon multicanal cu intentia de a fi utilizate in brahiterapie pentru APBI. Aplicatoarele au fost evaluate dupa atributele dozimetrice standard si in functie de potentialul lor de a oferi flexibilitate dozimetrica crescuta. Am comparat avantajele si dezavantajele diferitelor prototipuri MS-ML, in diferite situatii clinice, cu diferite optimizari de doze si criterii de acoperire.

In acest scop au fost evaluate dozimetric zece aplicatoare test. Fiecare aplicator a fost umplut cu solutie salina continand 5% contrast per volum si suspendat intr-un fantom de apa. Fantomul cu fiecare aplicator a fost scanat la Computerul Tomograf (CT) si imaginile obtinute au fost folosite in planurile de tratament. Un numar de 52 de astfel de planuri au fost generate pentru doua situatii: mai inati a fost luata in considerare o distanta de la balon la nivelul pielii mai mare de 10mm, iar, in al doilea rand, o distanta de la balon la nivelul pielii mai mare de 5mm, cu exceptia unei lungimi continue de un centimetru la suprafata pielii, unde distanta este de 5mm. Urmatorii parametri au fost evaluati folosind histogramele doza-volum (DVH): indicele de acoperire (Coverage Index – CI), doza maxima la piele (Maximum Skin Dose – MSD), D90, V150, V200, V300 si indicele extern (External Index – EI). Au fost generate trei seturi de planuri pentru al doilea scenariu: maximum CI si D90, in timp ce MSD a fost pastrat sub 145% din doza de prescriptie; maximum CI si D90 in timp ce MSD a fost pastrata la 120% din doza de prescriptie si cea mai mica doza la piele in timp ce D90 a fost de 90%. V150, V200 si EI au fost deasemenea pastrate sub limitele lor in toate situatiile.

Toate cele zece aplicatoare testate au indeplinit aceste conditii si toate s-au dovedit a fi o alegere dozimetrica superioara clasicului MammoSite.

## **CAPITOLUL 2**

### **ASPECTE TEORETICE**

Capitolul 2 prezinta o scurta revizuire a aspectelor teoretice, publicate in literatură de specialitate cu privire la: (1) interactiunea radiatiei ionizante cu materia, (2) o descriere generica a tehnicilor de brahiterapie, cu un accent deosebit pe Brahiterapia cu Doze Inalte de Radiatii, (3) consideratii radiobiologice si (4) metode de calcul a distributiei de doze emise de sursa liniara de Ir-192.

#### **2.1. Interactiunea fotonilor cu materia**

In fizica radiologica sunt cunoscute cinci tipuri de interactiune a radiatiei cu materia, descrise in detaliu in literatura de specialitate [31-36]. Acestea sunt: (1)

Imprastierea coerenta, (2) Efectul fotoelectric, (3) Efectul Compton, (4) Producerea de perechi si (5) Interactiunile fotonucleare.

Capitolul 2 cuprinde doar o scurta prezentare a aspectelor principale a modului de interactiune a fotonilor cu materia prin efectul Compton, deoarece pentru fotoni de energie inalta si materiale cu numar atomic mic, este modul de interactiune cel mai relevant.

### 2.1.1. Efectul Compton

Pe scurt, in timpul de interactiune Compton, in urma coliziunii fotonilor incidenti cu electronii mediului cu care interactioneaza, energia acestora este transferata electronilor cu care interactioneaza. Probabilitatea ca o interactiune Compton sa aiba loc este descrisa in literatura de specialitate ca fiind determinata de rationamente ce tin de mecanica cuantica [31-34].

#### 2.1.1.1. Cinematica efectului Compton

In urma interactiunii unui foton de energie  $h\nu$  cu un electron liber, cel din urma va fi imprastiat cu o energie cinetica  $K$  si moment  $p$ , la unghiul  $\theta$  relativ directiei fotonului incident. In urma coliziunii, fotonul este imprastiat la unghiul  $\varphi$  in directie opusa directiei sale originale si cu o energie mai mica  $h\nu'$ . Deoarece electronul mediului de interactiune este considerat liber, putem spune ca relatiile cinematice sunt independente de numarul atomic al mediului si ca atat energia cat si momentul sunt conservate.

Conservarea energiei presupune ca:

$$K = h\nu - h\nu' \quad (2.1)$$

Conservarea momentului si a traiectoriei initiale a fotonului ( $0^\circ$ ) poate fi exprimata prin ecuatiile urmatoare:

$$\frac{h\nu}{c} = \frac{h\nu'}{c} \cos\varphi + p \cos\theta$$

sau:

$$h\nu = h\nu' \cos\varphi + pc \cos\theta \quad (2.2)$$

In acelasi timp, conservarea momentului perpendicular pe directia incidenta poate fi exprimata prin ecuatia:

$$h\nu' \sin\varphi = pc \sin\theta \quad (2.3)$$

Pentru a exprima valoarea  $pc$  in termeni de energie cinetica, trebuie sa consideram urmatoarele trei relatii relativiste:

$$m = \frac{m_o}{\sqrt{1 - (v/c)^2}} \quad (2.4)$$

$$K = mc^2 - m_o c^2 \quad (2.5)$$

$$p = mv \quad (2.6)$$

In ecuatiile de mai sus,  $m$  este masa relativista a electronului,  $v$  este viteza,  $m$  este masa iar  $p$  momentul sau.

Prin urmare,  $pc$  poate fi exprimat ca:

$$pc = \sqrt{K(K + 2m_o c^2)} \quad (2.7)$$

unde  $m_o$  este masa de repaus a electronului.

Substituind  $pc$  in ecuatiile (2.2) si (2.3) obtinem:

$$h\nu = h\nu' \cos\varphi + \sqrt{K(K + 2m_o c^2)} \cos\theta \quad (2.8)$$

$$h\nu' \sin\varphi = \sqrt{K(K + 2m_o c^2)} \sin\theta \quad (2.9)$$

In continuare, rezolvand sistemul de ecuatii de mai sus, energia fotonului imprastiat poate fi exprimata ca:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + (h\nu/m_o c^2)(1 - \cos\varphi)} \quad (2.10)$$

$$\cot\theta = \left(1 + \frac{h\nu}{m_o c^2}\right) \tan\left(\frac{\varphi}{2}\right) \quad (2.11)$$

Ultima ecuatie reprezinta una dintre solutiile cinematicii efectului Compton [33-34].

### 2.1.1.2. Probabilitatea interactiunii Compton

Notiunea de probabilitate a interactiunii Compton a fost introdusa pentru prima data de catre J.J. Thomson. In teoria sa, Thomson a considerat electronul liber osciland sub influenta vectorului electric al unei unde electromagnetice incidente. Un urma acestei



imprastieri elastice, electronul nu retine energie cinetica si elibereaza un foton de aceeasi energie.

Sectiunea diferentiaala transversala pe electron, a unui foton imprastiat la unghiul  $\varphi$ , poate fi exprimata in unitati de  $\text{cm}^2 \text{sr}^{-1}$  pe electron.  $r_o = e^2/m_o c^2 = 2.818 \times 10^{-13} \text{ cm}$

$$\frac{d_e \sigma_o}{d\Omega_\varphi} = \frac{r_o^2}{2} (1 + \cos^2 \varphi) \quad (2.12)$$

$r_o = e^2/m_o c^2 = 2.818 \times 10^{-13} \text{ cm}$  este denumita in literatura de specialitate ca ‘‘raza clasica a electronului’’.

Sectiunea transversala totala de imprastiere Thomson pe electron,  ${}_e\sigma_o$ , poate fi obtinuta prin integrarea ecuatiei (2.12) pentru toate directiile de imprastiere. In continuare acest formalism poate fi simplificat considerand o simetrie cilindrica si integrand pe domeniul  $0 \leq \varphi \leq \pi$ :

$$\begin{aligned} \sigma_o &= \int_{\varphi=0}^{\pi} d_e \sigma_o = \pi \cdot r_o^2 \int_{\varphi=0}^{\pi} (1 + \cos^2 \varphi) \sin \varphi \cdot d\varphi = \\ &= \frac{8\pi \cdot r_o^2}{3} = 6.65 \times 10^{-25} \text{ cm}^2/\text{electron} \end{aligned} \quad (2.13)$$

Ca o nota, mentionez faptul, ca in teoria formulata de Thomson, valoarea  $6.65 \times 10^{-25} \text{ cm}^2/e$  a fost considerata ca fiind prea mare pentru  $h\nu > 0.01 \text{ MeV}$ .

Al doilea tip de abordare al probabilitatii interactiunii Compton a fost formulat de Klein si Nishina, care au aplicat teoria relativistica a electronului a lui Dirac, efectului Compton [34].

In teoria lor, Klein si Nishina, au exprimat sectiunea diferentiaala de imprastiere a fotonului la unghiul  $\varphi$ , pe unitate de unghi solid:

$$\frac{d_e \sigma}{d\Omega_\varphi} = \frac{r_o^2}{2} \left( \frac{h\nu'}{h\nu} \right)^2 \left( \frac{h\nu}{h\nu'} + \frac{h\nu'}{h\nu} - \sin^2 \varphi \right) \quad (2.14)$$

### **2.1.1.3. Dependentă efectului Compton de energie și de număr atomic**

În timpul interacțiunii Compton, fotonul incident transferă o parte din energia sa unui electron liber din mediul de interacțiune. Energia fotonului incident este prin urmare mare în comparație cu energia de legătură a electronului. Când valoarea energiei fotonului incident crește peste energia de legătură a electronului, considerat liber, efectul Compton devine din ce în ce mai important [31,34,36]. Datorită faptului că electronii mediului de interacțiune, implicați în interacțiunea Compton sunt considerați electroni liberi, coeficientul de atenuare de masă ( $\sigma/\rho$ ) este independent de numărul atomic  $Z$  și depinde numai de numărul de electroni pe gram [35,36]. În literatura de specialitate, a fost demonstrat de-a lungul anilor, faptul că pentru intervalul de energii folosite în radioterapie, efectul Compton este cel mai relevant mod de interacțiune al radiației cu mediul de absorbție [31, 33-36].

## **2.2. Concepte generale ale Brahiterapiei**

În mod tradițional, brahiterapia a fost descrisă ca modalitatea de tratament la distanțe scurte cu surse mici radioactive. Inițial sursele de radium și radon au fost folosite în mod curent în această modalitate de tratament a tumorilor maligne. Au urmat sursele de Cs-137, Ir-192, Au-198, Pd-103 și I-125, datorită superiorității lor în termeni de energie, mărime a sursei, flexibilitate, timp de înjumătățire și nu în ultimul rând datorită riscurilor mai mici de expunere la radiații a personalului medical [36,37]. Acesta este și motivul principal pentru care brahiterapia a cunoscut un ușor declin ca metodă de tratament la începutul anilor 1950 [37].

Tehnica de “afterloading” a fost introdusă în jurul acelei perioade pentru a elimina aceste riscuri de expunere a personalului medical la efectele nedorite ale radiațiilor ionizante. Modul de aplicare al tehnicii nou propuse de afterloading, presupune inserția în volumele tumorale a unor aplicatori “reci”, fără surse radioactive la momentul inserției. Sursele sunt transferate ulterior prin comenzi computerizate de la locul de stocare în aplicatorii de tratament [37-40]. Dacă în trecut brahiterapia a fost aplicată ca metodă de tratament pentru cancerul de cap și gât, uterine, prostată și endometrium, în ultimii ani tratamentul cancerelor de sân a devenit de asemenea popular [41,42].

### 2.2.1. Metode de specificare ale surselor de brahiterapie

Metoda consacrată de specificare a surselor folosite în brahiterapie a fost activitatea acestora. Deoarece sursele folosite sunt încapsulate, materialele folosite pentru încapsulare atenuează și împrăstie în același timp fotonii emisi, rezultând într-o alterare a fluentei energetice. Din acest motiv au fost introduse și alte metode de specificare a activității surselor folosite în brahiterapie, și anume: rata de expunere la o distanță specifică, masa echivalentă de radium, activitatea aparentă și “air kerma strength” [33-35, 44-48]. Recomandarea curentă a Asociației Americane a Fizicienilor în Medicină (AAPM) este utilizarea conceptului de “air-kerma strength” pentru specificarea activității surselor folosite în brahiterapie.

### 2.2.2. Formalismul de calcul al dozei

AAPM TG 43 a redactat un formalism de calcul al dozelor pentru dozimetria surselor interstțiale de brahiterapie, prin care recomandă ca activitatea acestora să fie exprimată în termeni de “air-kerma strength”  $S_k$  [44,47,48]. În acest formalism coeficientul de atenuare al țesutului a fost înlocuit de funcția radială a dozei,  $g(r)$ , anizotropia distribuției de doză este descrisă de funcția de anizotropie,  $F(r, \theta)$ , iar constanta ratei de expunere a fost înlocuită de către constanta ratei de doză,  $\Lambda$ . În formalismul de calcul formulat de AAPM în anul 1987 și actualizat în 2004 [44,47], rata dozei într-un punct cu coordonatele  $(r, \theta)$  față de centrul sursei, poate fi exprimată prin următoarea ecuație:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \Lambda \frac{G(r, \theta)}{G(1, \pi/2)} F(r, \theta) g(r) \quad (2.15)$$

Unde:  $S_k$  este air-kerma strength a sursei;  $\Lambda$  este constanta ratei de doză ( $\text{cGy h}^{-1} \text{U}^{-1}$ );  $r$  este distanța radială (cm) a punctului de interes față de centrul sursei,  $\theta$  est unghiul polar (radian) format de axa longitudinală a sursei și distanța dintre centrul sursei și punctul de interes;  $G(r, \theta)$  este funcția geometrică ( $\text{cm}^2$ ) care ține cont de distribuția materialului radioactiv;  $F(r, \theta)$  este funcția de anizotropie care ține cont de dependența angulară a dozei datorită absorbției și împrăstierii de către materialul de încapsulare al sursei și a mediului de interacțiune;  $g(r)$  este funcția radială a dozei care ține cont de dependența radială a dozei pe axa transversală, datorită absorbției și a împrăstierii fotonilor în mediul de interacțiune.

Figura 2.1 ilustreaza rata dozei intr-un punct cu coordonatele  $(r, \theta)$  fata de centrul sursei.

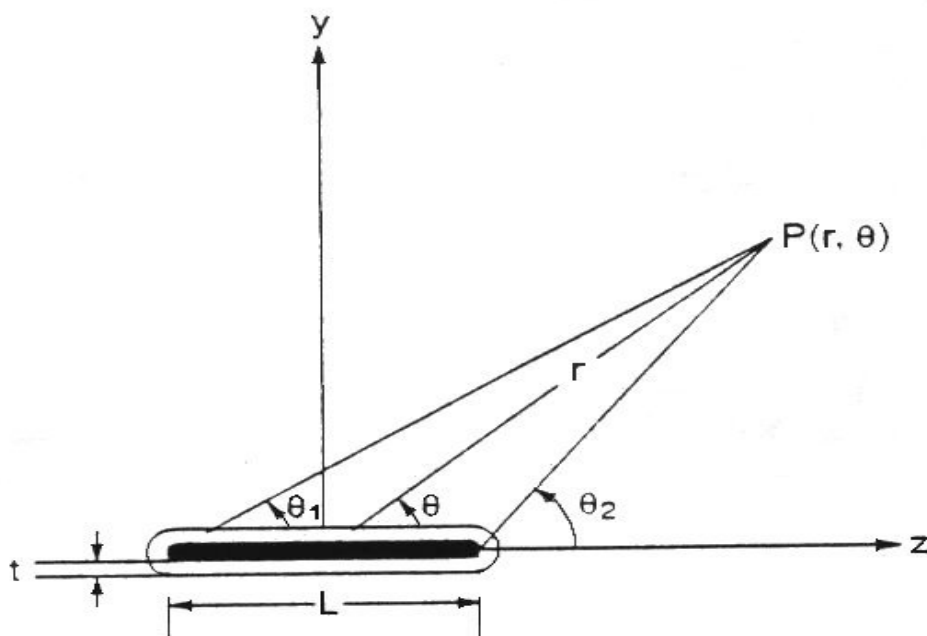


Figura 2.1 Diagrama schematica a geometriei formalismului de calcul al dozei pentru o sursa radioactiva liniara.

### 2.3. Brahiterapia cu rate de doze inalte (HDR) – Aspecte generale

Utilizarea afterloaderelor permite iradierea tumorilor cu o varietate de rate de livrare a dozelor terapeutice, de la doze inalte la cele joase, conventionale. Deoarece metoda de testare a aplicatoarelor folosita in prezenta lucrare a fost prin intermediul Brahiterapiei cu Rate de Doze Inalte de Radiatii (HDR), ma voi limita in paginile urmatoare la a descrie doar caracteristicile legate de aceasta metoda terapeutica.

#### 2.3.1. Modelul linear-quadratic

Istoric, comparatia dintre brahiteraphia cu rate de doze joase (LDR) si cea cu rate de doze inalte (HDR) s-a facut prin aplicarea modelului linear quadratic (L-Q). In acest model doza efectiva biologica (BED) [56] este exprimata prin urmatoarea relatie:

$$BED = -(\ln S.F.) / \alpha = NRt [ 1 + G \times Rt / (\alpha/\beta) ] - kT \quad (2.16)$$

Unde: S.F. este fractia de supravietuire celulara; N este numarul de fractiuni; R este rata doze exprimata in Gy/h; t este timpul pentru fiecare fractiune; T este timpul total, exprimat in zile, necesar repopularii;  $\alpha$ ,  $\beta$  sunt parametri specifici tesutului, cu  $\alpha$  reprezentant panta initiala a curbei de supravietuire celulara si  $\beta$  definind umarul ei;  $\alpha/\beta$

este doza in Gy pentru care  $\alpha$  si  $\beta$  sunt egale [53]; G este o functie a timpului de iradiere, a ratei de doza, a repararii celulare si a intervalului de timp intre fractiuni.

### 2.3.2. Descrierea unitatii de HDR si calibrarea sursei de radiatii

Unitatea de afterloading, HDR, utilizeaza o singura sursa de Ir-192 cu activitate mare. Alegerea Ir-192 ca radioizotop de preferinta pentru afterloaderele HDR s-a bazat pe anumite proprietati ale acestei surse, cum ar fi: dimensiunile sale relativ mici, activitate specifica mare si energie mica de fotoni. Sursa de Ir-192 este o sursa liniara de dimensiuni mici, fixate la capatul unei sarma flexibile, denumita sarma sursei sau sarma activa. Sarma activa este parcata intr-o locatie radioprotejata in interiorul aparatului de HDR, fiind extinsa prin comenzi computerizate in timpul tratamentului din interiorul spatiului de stocare in aplicatoarele implantate in volumele tumorale. Sursa de Ir-192 are un timp de injumatatire de 73.82 zile, cu o rata de dezintegrare de 1% pe zi, iar pentru a asigura o rata optima a dozei pentru tratamente este recomanadata instalarea unei surse noi la un interval de 3-4 luni [57]. Dupa instalarea sursei noi, unitatea de HDR este supusa unei serii de teste printre care cele mecanice si de siguranta (safety) care testeaza raspunsul acesteia in cazul situatiilor de urgenta ai a acuratetii pozitionarii. In Radioterapie unul din cele mai importante roluri ale fizicianului medical este realizarea testelor de asigurare si control al calitatii QA&QC [58,59]. Unul dintre testele cele mai importante este calibrarea sursei noi instalate.

Calibrarea sursei de Ir-192 este realizata de rutina prin utilizarea unei camere de ionizare de tip "well-chamber". Unul dintre modelele de camere de ionizare folosite este camera umpluta cu aer, care comunica cu aerul exterior printr-un orificiu cu ventilatie. Camera de ionizare are un perete exterior format dintr-un material conductor, cu pereti care formeaza un cilindru interior conectat electric cu peretele exterior [60,61]. Volumul activ al camerei este suficient de mare pentru a furniza un current de ionizare optim masurat prin intermediul unui electrometru. Valoarea unitatii de air-kerma strength poate fi determinata prin masurarea curentului de ionizare produs de sursa de Ir-192 in camera de ionizare, caruia i se aplica corectii de presiune, temperatura si recombinaie a ionilor la momentul calibrarii sursei si a camerei de ionizare [35,60]:

$$S_k = I \times C_{T,P} \times N_{el} \times N_c \times A_{ion} \times P_{ion} \quad (2.17)$$

Unde: I este curentul de ionizare, exprimat in nA;  $C_{T,P}$  este corectia de presiune si temperatura;  $N_{el}$  este factorul de calibrare al electrometrului;  $N_c$  este factorul de calibrare

al camerei de ionizare;  $A_{ion}$  este factorul de corectie pentru recombinarea ionilor la momentul calibrării camerei de ionizare iar  $P_{ion}$  este factorul de corectie pentru recombinarea ionilor la momentul calibrării sursei de Ir-192.

### 2.3.3. Formalismul de calcul al dozei in brahiterapia cu rate de doze inalte (HDR)

Tomografia computerizata (CT), rezonanta magnetica nucleara (RMN) si tehnicile ultrasonografice (US), sunt modalitatile de imagistice care permit o reconstructie 3D a anatomiei [62-64]. Aceste metode imagistice reprezinta standardul de practica atat pentru terapia externa cat si pentru brahiterapie [65,66]. Formalismul consacrat de calcul al dozei pentru sursele liniare si punctiforme este cel publicat de AAPM TG – 43 [44,47]. Conform acestuia, rata dozei la o anumita distanta “r” in mediu este data de urmatoarea ecuatie:

$$D(r) = \Lambda S_k [g(r)/ r^2] \varphi_{an} \quad (2.18)$$

Unde:  $\Lambda$  este constata ratei de doza a sursei;  $g(r)$  este functia radiala de doza;  $\varphi_{an}$  este factorul mediu de anizotropie; r este distanta in mediu la care este calculata rata dozei si masurata din centrul sursei pana la fiecare pozitie de tratament.

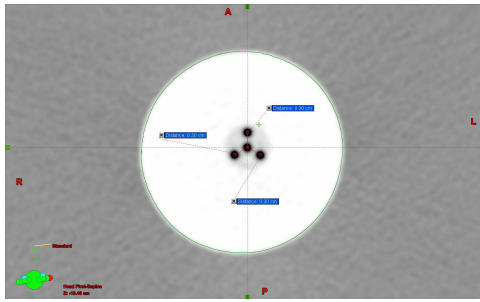
Metoda cea mai efectiva de analiza a distributiei de doza in volumul iradiat este prin utilizarea histogramelor doza-volum (DVH) [67,68]. Acestea sunt grafice care reprezinta volumul acoperit de un anumit procent de doza, folosite in evaluarea planurilor individuale ale pacientilor. Histogramele doza-volum sunt instrumente utile de stabilire a uniformitatii distributiei dozei si a gradului de iradiere al tesutului normal, si sunt adesea considerate puncte de plecare pentru calculul probabilitatii de control tumoral si de complicatii la nivelul tesutului normal.

## **CAPITOLUL 3**

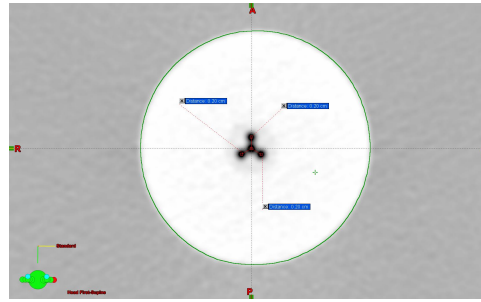
### **ANALIZE DOZIMETRICE PENTRU DETERMINAREA MODELULUI OPTIM AL UNUI APLICATOR TIP BALON**

#### **3.1. Descrierea si selectia aplicatorilor**

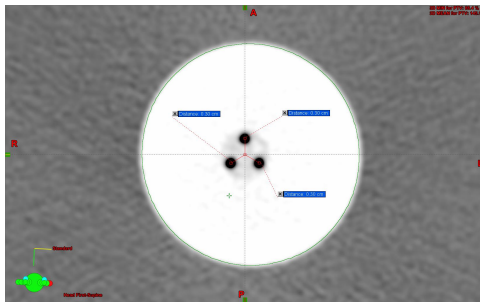
In prezenta teza au fost analizate zece prototipuri de aplicatori tip balon, din punct de vedere al caracteristicilor dozimetrice. Toti aplicatorii testati sunt sferici, de tip balon, cu multiple canale si diametre de 4-5 cm. Aplicatorii 1-5 au o distanta de 3 mm intre centrul balonului si centrul canalelor, in timp ce aplicatorii 6-10, au o geometrie similara cu 2 mm intre centrul balonului si cel al canalelor. Sectiunea transversala a aplicatorilor este prezentata in Figura 3.1.



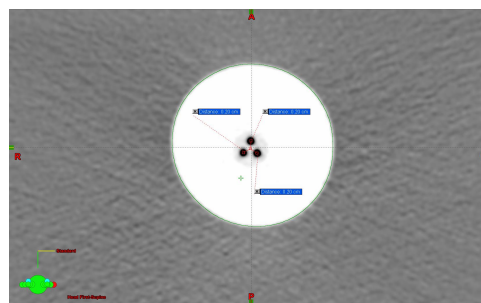
Test Device 1



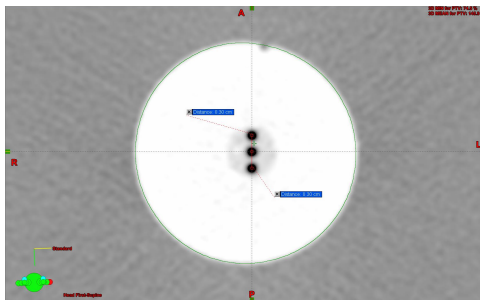
Test Device 6



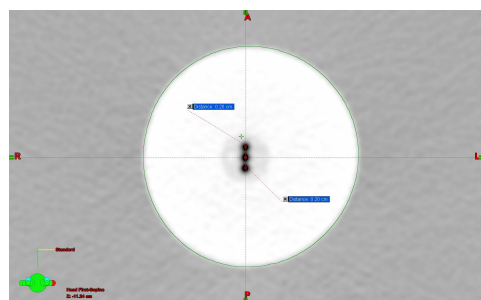
Test Device 2



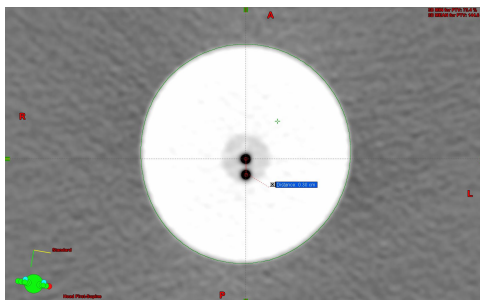
Test Device 7



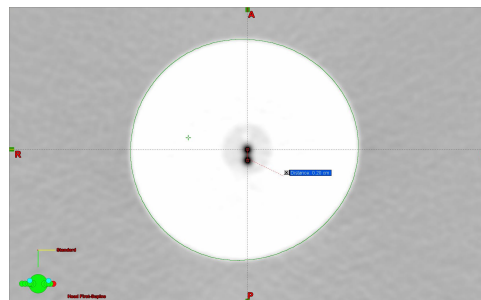
Test Device 3



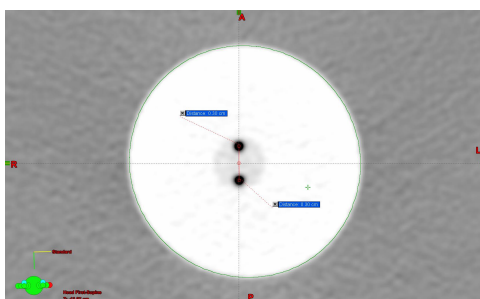
Test Device 8



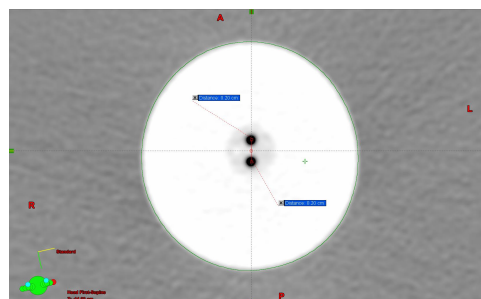
Test Device 4



Test Device 9



Test Device 5



Test Device 10

Figura 3.1: Sectiunea transversala a aplicatorilor testati



### 3.2. Echipamentul utilizat

In incercarea de a determina prototipul optim de aplicator tip balon pentru utilizarea in iradierea partiala accelerata a sanului (APBI), aditional celor zece aplicatori descrisi anterior, s-a folosit urmatorul echipament: (1) Scannerul Computer Tomograf GE Discovery cu 8 felii pentru crearea seturilor de imagine; (2) sistemul de plan tratament Varian BrachyVision (Versiunea 8.2) pentru generarea si optimizarea planurilor de brahiterapie; (3) un fantom de apa si un sistem de pozitionare al aplicatorilor cu axa longitudinala pe directia de scanare. Pentru expandarea baloanelor am folosit o solutie 0.9% salina cu 5% volum de solutie de contrast (Optiray 350).

### 3.3. Tehnica de planning

Imaginile de la computerul tomograf au fost exportate in sistemul plan tratament BrachyVision (Varian Medical Systems, Inc, Varian Oncology Systems, Charlottesville, VA). Fiecare aplicator test a fost evaluat in reconstruciile axiale si multiplanare ale imaginilor pentru distanta pana la piele, simetrie si aderenta tesutului la aplicator (evaluat prin indicele de conformitate). Toate structurile create au fost teroretice, simuland insa potentiale situatii clinice.

#### 3.3.1. Conturarea si definirea structurilor

Structura pileii e fost reconstruita in mod automat de catre sistemul plan tratament BrachyVision, in urma transferarii imaginilor de la computerul tomograf. Urmatoarele structuri asociate cu aplicatorul si cu tesutul normal inconjurator ipotetic au fost deasemenea create in scopul prescrierii si al optimizarii distributiei de doze. Pentru fiecare aplicator studiat, **Body** reprezinta conturul pileii cand distanta dintre suprafata balonului si piele este mai mare de 10 mm. **Body 1** reprezinta conturul pielii cand distanta dintre suprafata balonului si suprafata pielii este mai mare de 5 mm, cu exceptia unei lungimi continue de 1 cm pe suprafata pielii, unde aceasta distanta este de 5 mm si un canal este orientat catre piele. In acelasi mod, **Body 2** reprezinta conturul pielii cand distanta dintre suprafata balonului si piele este mai mare de 5mm cu exceptia unei lungimi continue de 1 cm la suprafata pielii, unde aceasta distanta este de 5mm si doua canale sunt orientate catre piele (acolo unde este aplicabil). **Mammosite (MS)** reprezinta reconstructia actuala a aplicatorului tip balon. **MS+1+Opt** reprezinta aplicatorul tip balon plus o margine de 1 cm in toate directiile, in conditiile in care distanta dintre suprafata

balonului si a pielii este mai mare de 10 mm (Body). MS+1+Opt este utilizata in generarea altor structuri si pentru optimizarea volumetrica la nivelul suprafetei sale. Folosind aceeasi metoda MS+1+Opt1 si MS+1+Opt2 reprezinta aplicatorul tip balon plus o margine de 1 cm in toate directiile, cu exceptia unei lungimi continue de 1 cm la suprafata pielii, unde aceasta distanta este de 5 mm si un canal este orientat catre piele (**Body 1**), respectiv 2 canale sunt orientate catre piele (**Body 2**). Volumul tinta (**PTV**) a fost generat ca un strat uniform de 1 cm in jurul structurii **MS**, in conditiile in care distanta dintre suprafata balonului si suprafata pielii este mai mare de 10 mm (Body). **PTV1** si **PTV2** au fost generate ca straturi uniforme de 1 cm in jurul structurii MS cu exceptia unei lungimi continue de 1 cm la suprafata pielii, unde aceasta distanta este de 5 mm si un canal este orientat spre piele (Body 1), respectiv 2 canale sunt orientate spre piele (Body 2). Tesutul de san sanatos (**Healthy Breast Tissue**) a fost generat ca un strat de 2 cm in jurul PTV-ului, cand distanta dintre suprafata balonului si a pielii este mai mare de 10 mm. Urmand aceeasi metoda **Healthy Breast 1** si **Healthy Breast 2** au fost create in corelatie directa cu Body 1 si Body 2. Figura 3.2. ilustreaza structurile create in scopul optimizarii distributiei de doze.

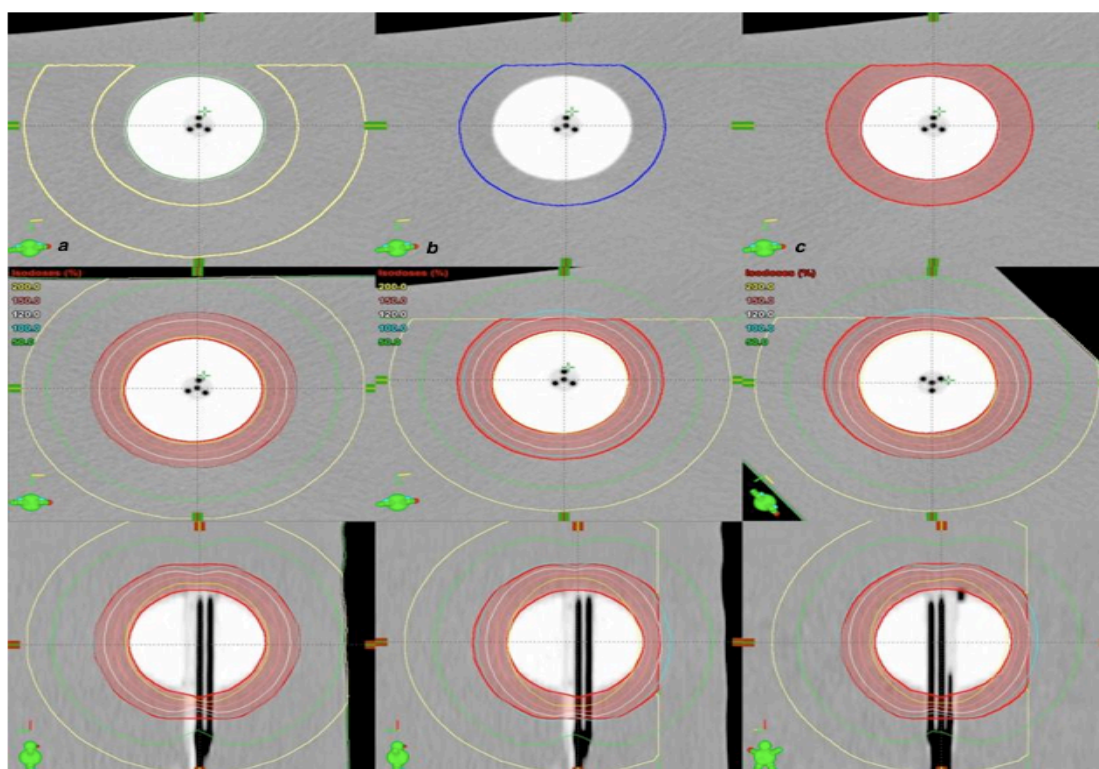


Figura 3.2: Structuri create in scopul optimizarii: a) reprezinta structura de tesut sanatos (Healthy Breast); b) reprezinta structura MS+1+Opt si c) reprezinta volumul tinta (PTV).

### 3.3.2. Pescrierea si optimizarea dozei

Doza de prescriptie a fost de 340 centigray (cGy) pe fractiune la suprafata volumelor tinta PTV, PTV1 si PTV2. Criteriile de plan tratament aplicate au fost in conformitate cu protocolul American “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-39 / Radiation Therapy Oncology Group 0413” [69] pentru D90, V100, V150, V200, V300 si MSD. D90 reprezinta doza prescrisa exprimata in procente livrata pe un volum de 90% al PTV-ului. MSD este doza maxima la nivelul pielii, V150, V200 si V300 reprezinta volumele (exprimate in centimetri cubi cc) acoperite de un anumit procent (%) de doza. Wazer et al. [70] au fost primii care au aratat ca valori crescute ale acestor parametri sunt corelate cu efectele secundare la nivel de tesut normal. In ultima vreme, mai multi autori [27-29,41,42,68] au analizat tolerantele si toxicitatea induse in structurile normale.

Indexul de acoperire (Coverage Index CI) este o masura a fractiunii volumului tinta al sanului care primeste o doza egala sau mai mare decat doza prescrisa.

Indexul extern (External Index EI) a fost calculat ca o fractie a volumului de tesut sanatos al sanului (Healthy Breast Tissue) care primeste cel putin 340cGy/fractiune (in cc) si volumul total al sanului exprimat in procente. Criteriile de plan tratament sunt prezentate in Tabelul 3.3.

$$EI = \frac{\text{Volumul (cc) tesutului sanatos (Healthy Breast) care primeste 340 cGy/fx}}{\text{Volumul total (cc) al tesutului sanatos (Healthy Breast) si PTV}}$$

Volumul total (cc) al tesutului sanatos (Healthy Breast) si PTV

Criteriile de planning	D90	V150	V200	MSD	CI	EI
1	>90%	≤ 50cc	≤ 10cc	≤ 145%	Mare	≤ 5%
2	>90%	≤ 50cc	≤ 10cc	≤ 120%	≥ 90%	≤ 5%
3	=90%	≤ 50cc	≤ 10cc	Mic	-	≤ 5%

Tabelul 3.1: Criteriile de plan tratament

In timpul procesului de plan tratament au fost considerate trei situatii clinice potentiale. (a) fiecare aplicator are o pozitie arbitrara in tesut si o distanta minima pana la nivelul pielii sau al peretelui toracic de 10 mm; (b) un canal este orientat catre piele, cu o distanta minima pana la piele de 5mm pentru 1 cm<sup>2</sup> si o distanta minima pana la peretele toracic mai mare de 10mm; (c) doua canale sunt orientate spre piele cu o distanta minima

pana la piele de 5mm pentru 1 cm<sup>2</sup> si o distanta minima pana la peretele toracic mai mare de 10mm. In functie de designul aplicatorului, doua sau trei seturi de planuri au fost create pentru fiecare dintre scenariile descrise mai sus. Am creat un total de 52 de planuri. Distributiile de izodoze pentru toate planurile au fost obtinute prin optimizare volumetrica pe structurile MS+1cm+Opt, urmate de usoare ajustari manuale. Toate planurile generate pentru potentialele situatii clinice descrise mai sus au fost evaluate prin analiza histogramelor doza-volum (DVH).

### 3.4. Rezultate si Discutii

Pentru toate aplicatoarele si situatiile clinice descrise in studiul de fata, volumele tinta (PTV) generate au avut intre 78.8 cc si 86.7 cc cu o valoare medie de 81.95 cc si deviatie standard de 2.06.

Un set de planuri a fost optimizat pentru CI si D90 mari, cu o doza maxima la nivelul pielii (MSD) mai mica de 145% (493 cGy), EI ≤5%, V150≤50cc si V200≤10cc. Tabelul 3.2. listeaza detalii relevante obtinute in urma acestui tip de optimizare.

Aplicator #	Orientarea aplicatorului	MSD (cGy)	CI (%)	EI (%)	D90 (%)	V150 (cc)	V200 (cc)
1	1 cts <sup>a</sup>	455.1	98.4	0.493	106.0	31.0	8.6
1	2 cts	466.0	98.4	0.695	106.5	31.5	8.9
2	1 cts	455.9	99.0	0.592	106.5	31.0	8.9
2	2 cts	464.7	99.0	1.092	107.8	32.1	9.6
3	1 cts	455.8	95.7	1.586	106.1	31.5	9.6
4	1 cas <sup>b</sup>	430.1	97.6	1.218	107.3	31.3	8.7
5	1 cts	475.1	95.2	0.764	104.6	2.5	8.3
6	1 cts	456.6	98.4	0.558	106.1	31.0	8.4
6	2 cts	469	98.4	0.468	105.9	31.0	8.4
7	1 cts	449.1	97.5	0.335	104.9	29.9	7.6
7	2 cts	451.1	97.5	0.868	106.3	31.2	8.6
8	1 cts	449.4	97.5	1.170	107.1	31.2	8.5
9	1 cas	472.4	96.5	0.942	105.8	31.2	8.5
10	1 cts	449.6	96.5	0.372	104.4	30.0	6.9

<sup>a</sup>cts – cateter (canal) orientat spre piele      <sup>b</sup>cas – cateter (canal) orientat departe de piele

Tabelul 3.2: Rezultatele optimizarii pentru valori ale CI si D90 ridicate & MSD < 145%, in conditiile in care distanta minima pana la nivelul pielii este de 5mm

Pentru toate situatiile clinice, doza maxima la nivelul pielii (MSD) a fost mai mica de 493 cGy, cu o valoare maxima de 475.1 cGy pentru aplicatorul #5, al carui plan de

tratament a fost generat cu orientarea unui singur cateter (canal) indreptat spre piele. Indexul de acoperire (CI) a fost cu mult peste 90%, cu o valoare minima de 95.2 % pentru aplicatorul test #5. Pentru toate situatiile clinice valoarea indexului extern (EI) a fost gasita sub 5%, cu un maxim de 1.586% pentru aplicatorul #3 si planul de tratament generat cu un canal indreptat spre piele. Dupa cum era de asteptat, V150 si V200 au fost sub 50cc, respectiv 10cc, pentru toate planurile de tratament generate cu criteriile primului set de planuri.

Criteriile urmarite pentru al doilea set de planuri au fost: doza maxima la nivelul pielii (MSD) mai mica de 120% (408 cGy) si valoare mare a D90,  $CI \geq 90\%$ ,  $EI \leq 5\%$ ,  $V150 \leq 50cc$  si  $V200 \leq 10cc$ . Rezultatele obtinute sunt prezentate in Tabelul 3.3.

Aplicator #	Orientarea aplicatorului	MSD (cGy)	CI (%)	EI (%)	D90 (%)	V150 (cc)	V200 (cc)
1	1 cts <sup>a</sup>	408	90.7	0.308	100.5	26.5	6.6
1	2 cts	407.9	93.2	1.140	103	29.5	8.8
2	1 cts	407.9	92.8	0.179	101.9	26.6	6.5
2	2 cts	407.9	93.2	1.329	103.1	29.2	8.7
3	1 cts	408	93.0	1.680	103.2	30	9.5
4	1 cas <sup>b</sup>	407.8	94.2	0.511	103.4	27.9	7.0
5	1 cts	408.0	91.9	1.208	102.0	28.3	8.4
6	1 cts	407.9	94.3	0.404	103.1	28.2	7.4
6	2 cts	408.0	94.7	1.511	104.7	31.0	9.3
7	1 cts	407.9	93.1	0.381	102.2	27.6	6.7
7	2 cts	407.9	93.4	0.968	103.3	29.2	8.4
8	1 cts	407.8	93.8	1.241	103.9	29.1	8.0
9	1 cas	408.0	91.6	0.852	101.4	28.1	7.8
10	1 cts	407.9	96.3	0.557	104.6	30.0	7.6

Tabelul 3.3: Rezultatele optimizarii D90 mare &  $MSD \leq 120\%$  cand distanta minima pana la piele este de 5mm

Dupa cum se vede din analiza Tabelului 3.3, a fost posibila mentinerea valorii dozei maxime la piele (MSD) sub 120% din doza de prescriptie, obtinand in acelasi timp o valoare optima pentru indicele de acoperie CI si o valoare mare pentru D90. In toate situatiile EI, V150 si V200 au fost cu mult sub 5%, 50cc, respectiv 10cc. Pentru toate situatiile clinice considerate in acest studiu, D90 a fost mai mare de 100%.

Ideea de a crea al treilea set de planuri de tratament a fost pentru a demonstra ca si in cele mai dificile situatii clinice (de ex. distanta aplicator-piele de 5mm in mai mult de 3 felii CT, care pentru simplul aplicator Mammosite cu un singur canal a fost un criteriu

de excludere) se poate obtine o doza la piele mica, urmarind totusi criteriile de plan descrise in Tabelul 3.1. Rezultatele obtinute in urma optimizarii pentru 90% D90 si doza mica la piele sunt prezentate in Tabelul 3.4.

Aplicator #	Orientarea aplicatorului	MSD (cGy)	CI (%)	EI (%)	D90 (%)	V150 (cc)	V200 (cc)
1	1 cts <sup>a</sup>	359.8	74.9	0.060	90.0	18.4	4.7
1	2 cts	325.4	79.7	1.330	90.0	23.9	8.6
2	1 cts	338.6	74.2	0.039	90.0	17.8	4.2
2	2 cts	317.4	80.0	1.735	90.0	24.4	9.3
3	1 cts	332.1	78.9	0.444	90.0	21.0	6.6
4	1 cas <sup>b</sup>	311.0	80.5	1.447	90.0	24.5	8.7
5	1 cts	324.2	79.2	0.818	90.0	21.8	7.2
6	1 cts	345.4	75.2	0.096	90.0	18.6	5.1
6	2 cts	326.8	77.5	0.103	90.0	20.5	6.4
7	1 cts	348.2	75.4	0.189	90.0	18.7	5.3
7	2 cts	339.2	75.5	0.102	90.0	19	5.2
8	1 cts	331.4	76.2	0.131	90.0	18.7	4.6
9	1 cas	344.1	77	0.241	90.0	19.8	5.8
10	1 cts	334.6	75.0	0.200	90.0	19.0	5.2

Tabelul 3.4: Rezultatele optimizarii pentru o valoare de 90% a D90 si doza mica la piele pentru distanta minima pana la piele de 5mm

Pentru toate situatiile prezentate in Tabelul 3.4 doza la piele a fost mica, chiar si in conditiile in care distanta minima pana la piele a fost de 5 mm si canalele au fost orientate spre piele. D90 a fost de 90% pentru toate situatiile iar EI, V150 si V200 au fost tinute sub valorile lor limita.

Pentru situatiile in care aplicatorii au o pozitie arbitrara in fantom sau tesut, iar distanta minima pana la piele si peretele toracic este de cel putin 10mm, toti aplicatorii studiati au intrunit din punct de vedere dozimetric criteriile enumerate in Tabelul 3.1.

Desi toti aplicatorii testati indeplinesc cerintele acestui studiu, este dificila clasificarea lor din punct de vedere dozimetric, mai ales datorita faptului ca au o asimetrie diferita. Considerand inasa toate aspectele luate un calcul in planurile de tratament,

flexibilitatea si complexitatea optimizarii dozei in toate situatiile clinice, am concluzionat ca aplicatorul test #1 era cea mai buna configuratie dintre toti aplicatorii testati. In practica, configuratia sa cu o distanta de 3 mm intre lumenul central al balonului si cele excentrice, poate furniza o distributie de doza si o acoperire extra-centrala.

Prezentul studiu confirma faptul ca un aplicator multicanal ofera o mai mare flexibilitate in selectia pacientilor, precum si in raport cu rezultatele obtinute in urma optimizarii distributiilor de doza [71]. Posibilitatea crearii unui plan de tratament cu toate sau cu doar cateva canale ofera control asupra distributiei de doze, in sensul reducerii considerabile a dozei la nivelul pielii, al peretelui toracic si al plamanului [27-29,71].

## **CAPITOLUL 4**

### **DETERMINAREA APLICABILITATII CLINICE A BALONULUI MS-ML EXPANDAT LA 23 CC**

Exista situatii clinice cand utilizarea unui aplicator de tip balon in tratamentul tumorilor maligne la san intampina limitari de natura geometrica, cum ar fi: san de dimensiune mica, volum tumoral localizat superficial in apropiere de suprafata pielii sau a peretelui toracic. In efortul de a adresa si a depasi astfel de limitari, am dezvoltat un studiu paralel cu intentia de a obtine date dozimetrice care caracterizeaza aplicatorul multicanal MammoSite continand numai 23 cc de fluid.

#### **4.1. Tehnica de generare a planurilor de tratament**

Opt scenarii au fost considerate pentru planning, considerand ca cea mai mica distanta pana la nivelul pielii si a peretelui toracic se afla intr-un plan ortogonal canalelor aplicatorului MS-ML, si traverseaza centul balonului MS-ML.

Un numar de 16 planuri de tratament au fost generate, cate 8 planuri pentru fiecare din situatiile urmatoare: in prima categorie din volumul tinta (PTV) au fost eliminate zonele de plastic din exteriorul balonului (varful si tija centrala), iar in a doua categorie aceste structuri de plastic au fost incluse in volumul tinta (PTV) considerat pentru tratament. Grosimea volumului tinta (PTV) considerat a fost de 3, 5 si 10 mm in directia pielii si a peretelui toracic. In situatiile ipotetice clinice am considerat peretele toracic in directie

perpendicular opusa suprafetei pielii. Grosimea PTV-ului in directia perpendiculara la piele si la peretele toracic a fost de 5, 7 si 10 mm, iar grosimea la capatul canalelor a fost intotdeauna de 10 mm.

Urmatorii parametri au fost analizati prin intermediul histogramei doza-volum: marimea volumului tinta de tratat (PTV), doza maxima la piele (MSD), doza maxima la nivelul peretelui toracic (Max Chest Wall Dose), V100, V95, V90, D90, V150, V200, V300 si doza minima, maxima si medie in PTV.

Toate cele 16 plnuri au fost create urmarind criteriile de plan si tratament specificate de protocolul American NSABP B-39 / RTOG 0413 [69], chiar daca in anumite scenarii parametrii de evaluare au fost aproape de limita acceptabilitatii.

#### **4.1.1. Reconstructia si definirea structurilor folosite in studiu**

Crearea planurilor de tratament pentru pacientele cu sani mici poate fi uneori anevoioasa, datorita proximitatii pielii si a peretelui toracic si a fost considerata un criteriu de excludere pentru tratamentul APBI cu aplicatoare de tip balon [69,70,72]. In efortul de a depasi aceste neajunsuri, cateva structuri de optimizare au fost create cu scopul de a oferi o flexibilitate mai mare in prescrierea si optimizarea dozei. Primul pas a fost reconstruirea aplicatorului tip balon MS-ML, pentru care am obtinut o valoare de 25.6cc pentru volumul total, din care 23cc de fluid si 2.6cc constituind volumul tijei centrale.

MS+1 reprezinta volumul aplicatorului plus o margine variabila in 6 directii, pentru un total de 8 scenarii. Marginea dinspre varful si tija centrala a balonului a fost de 10 mm. Trei situatii clinice potentiale au fost considerate in crearea marginilor dinspre piele, perete toracic si la +/- 90 de grade in stanga si dreapta balonului. Astfel, marginea pentru MS+1 in jurul balonului inspre piele si peretele toracic a fost considerata de 3, 5 si 10 mm, iar in stanga si dreapta a fost de 5, 7 si 10 mm in fiecare caz. Deasemenea am conturat si varful si tija centrala a balonului, deoarece acestea vor juca un rol important in generarea unuia dintre volumele tinta. Structura **PTV Ev1** a fost creata urmarind criteriile specificate de NSABP B-39 / RTOG 0413 [69] pentru definitia PTV, scazand structura MS-ML din MS+1, dupa cum se poate vedea in Figura 4.1.

In acelasi mod si urmand aceleasi indicatii de definitie a volumului tinta, PTV Ev1 trebuie sa fie generat ca volumul de tesut de san inconjurat de o expansiune uniforma de 1 cm in jurul balonului, scazand din acesta volumul balonului [69].



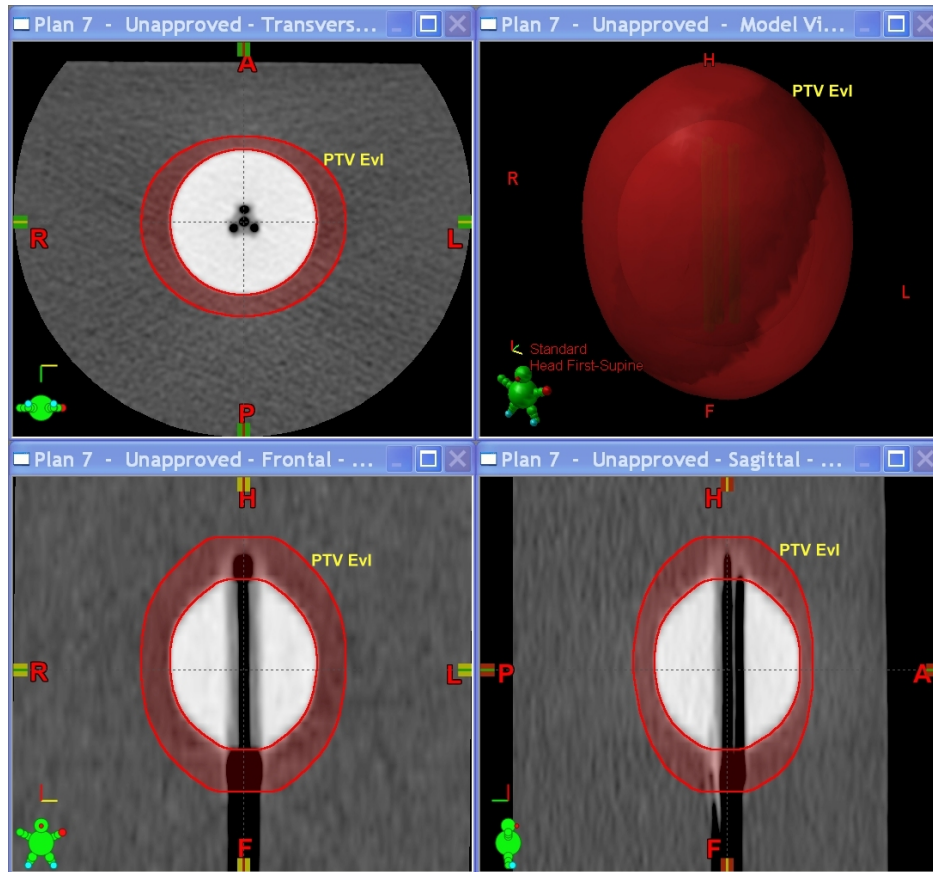


Figura 4.1: Structura PTV Evl

In aceasta etapa a reconstructiei am considerat adecvata introducerea unei noi structuri PTV, pentru a fi utilizata pentru prescrierea si raportarea dozei de tratament. **PTV Est** este practic structura PTV Evl din care am extras varful si tija centrala ale balonului, conturate anterior. Structura PTV Est este reprezentata in Figura 4.2.

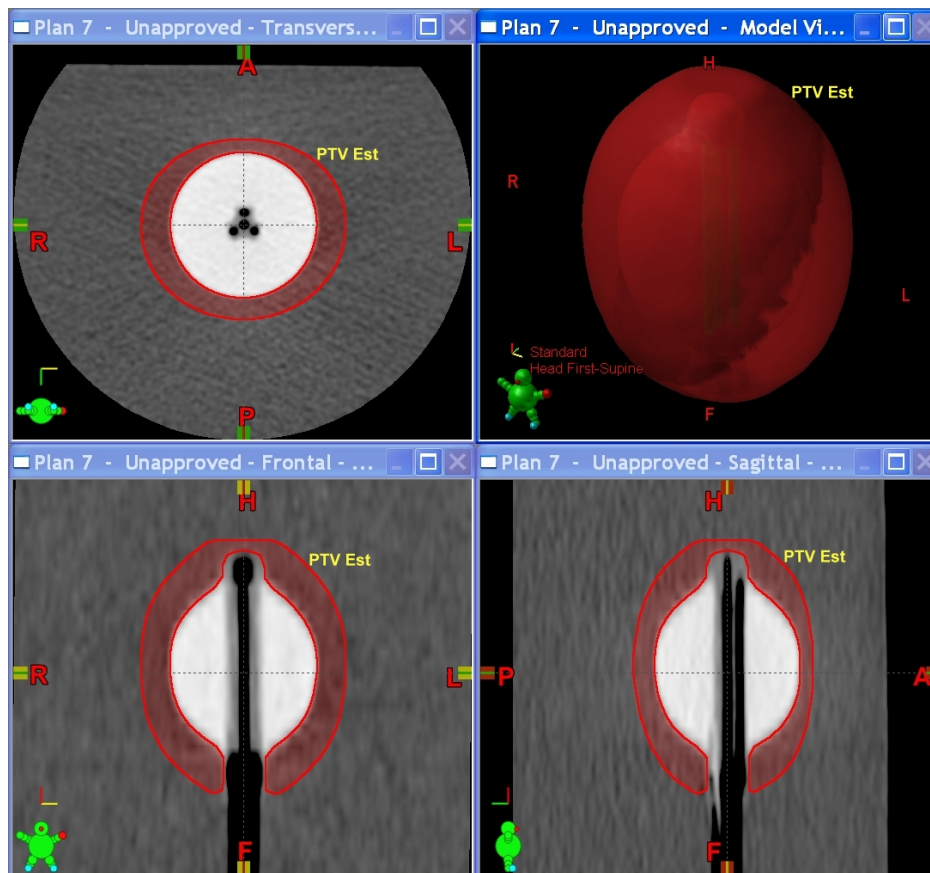


Figura 4.2: Structura PTV Est

Doua noi structuri de optimizare au fost introduse cu scopul de a determina o structura care sa contina doza maxima la piele (MSD), respectiv doza maxima la nivelul peretelui toracic. Structura de doza maxima la piele (**Max Skin**) are cel putin 8 cm<sup>2</sup> comuni cu partea anterioara a structurii MS+1. Structura de doza maxima la nivelul peretelui toracic (**Max Chest Wall**) are cel putin 8 cm<sup>2</sup> comuni cu partea posterioara a structurii MS+1.

#### 4.1.2. Prescrierea si optimizarea dozei de tratament

In aceasta sectiune a lucrarii am incercat sa generez toate situatiile clinice posibile, incluzand cele mai dificile scenarii, cand distanta la piele si / ori perete toracic este un factor de excludere pentru alte tipuri de aplicatori. Doza de prescriptie si in acest caz a fost de 340 cGy pe fractiune, pe suprafata exterioara a volumelor tinta PTV (Evl ori Est), pentru toate planurile generate in acest studiu. Mai departe, toate dozele raportate pentru toate structurile considerate in lucrarea de fata sunt in raport cu aceasta prescriptie nominala de 340 cGy.

Dimensiunile volumelor PTV (Evl sau Est) in cele 6 directii principale precum si orientarea cateterelor aplicatorului MS-ML sunt prezentate in Tabelul 4.1.

Plan #	Dimensiunea PTV in orientarea				Orientarea cateterelor MS-ML
	Piele (mm)	Perete toracic (mm)	(+)90° & (-)90° de la piele (mm)	Varf si tija centrala (mm)	
1	10.0	10.0	10.0	10.0	arbitrara
2	5.0	5.0	5.0	10.0	arbitrara
3	3.0	3.0	10.0	10.0	1 cateter spre piele
4	3.0	3.0	7.0	10.0	1 cateter spre piele
5	3.0	3.0	5.0	10.0	1 cateter spre piele
6	3.0	5.0	10.0	10.0	1 cateter spre piele
7	3.0	5.0	7.0	10.0	1 cateter spre piele
8	3.0	5.0	5.0	10.0	1 cateter spre piele

Tabelul 4.1: Dimensiunile PTV si orientarea cateterelor (canalelor)

Numarul de catetere (canale) utilizate, de pozitii ale sursei de radiatii in timpul tratamentelor si ale timpilor de tratament au fost astfel alese incat sa asigure o acoperire optima a volumelor tinta cu doza de prescriptie, urmarind in acelasi timp urmatoarele criterii de optimizare:

Criteriile de plan tratament	D90	V90	V95	V100/CI	V150	V200	V300	MSD	MCWall
	>90% din doza de prescriptie	>90% din PTV	>85% din PTV	>80% din PTV	≤ 50cc	≤ 10cc	≤ 1cc	≤ 120%	≤ 120%

Tabelul 4.2: Criteriile de plan tratament

## 4.2. Rezultate si discutii

Distributia de izodoze, doza maxima la piele si la peretele toracic sunt similare in cele doua situatii propuse; deoarece volumele PTV nu sunt similare, toti parametrii calculati in corelatie cu acestea nu sunt identici (volumul PTV, V100, V95, V90, D90, V150, V200, V300, Doza Minima, Maxima si Medie in PTV).

In urma optimizarii volumetrica rezultatele obtinute in urma analizelor histogramelor doza-volum sunt prezentate in tabelele 4.3 A, B, C si D:

Plan #	Dimensiunea PTV in orientarea				Orientarea cateterelor MS-ML	Proprietatile MS-ML				Volum PTV Est (cc)
	Piele (mm)	Perete toacic (mm)	(+) $90^{\circ}$ & (-) $90^{\circ}$ de la piele (mm)	Varf si tija centrala (mm)		Axa Longitudinal (cm)	Diametrele principale		Volum (cc)	
							1 (cm)	2 (cm)		
<b>Limite</b>						<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>
1	10.0	10.0	10.0	10.0	arbitrar	4.10	3.44	3.43	25.6	70.3
2	5.0	5.0	5.0	10.0	arbitrar	4.10	3.44	3.43	25.6	38.8
3	3.0	3.0	10.0	10.0	1 cateter spre piele	4.10	3.44	3.43	25.6	48.4
4	3.0	3.0	7.0	10.0	1 cateter spre piele	4.10	3.44	3.43	25.6	39.4
5	3.0	3.0	5.0	10.0	1 cateter spre piele	4.10	3.44	3.43	25.6	33.7
6	3.0	5.0	10.0	10.0	1 cateter spre piele	4.10	3.44	3.43	25.6	51.0
7	3.0	5.0	7.0	10.0	1 cateter spre piele	4.10	3.44	3.43	25.6	41.9
8	3.0	5.0	5.0	10.0	1 cateter spre piele	4.10	3.44	3.43	25.6	36.3

Tabelul 4.3.A: Rezultatele optimizarii planurilor – Partea 1

Plan #	Dimensiunea PTV in orientarea				Doza Maxima la Piele (MSD)		Doza Maxima la peretele toracic		Indicele de acoperire CI (fractiunea volumului PTV Est care primeste cel putin 340 cGy) = V100 (%)	Fractiunea volumului PTV Est Care primeste cel putin 323 cGy = V95 (%)
	Piele (mm)	Perete toracic (mm)	(+) $90^{\circ}$ & (-) $90^{\circ}$ de la piele (mm)	Varf si tija centrala (mm)	(cGy)	(% of Rx dose)	(cGy)	(% of Rx dose)		
<b>Limite</b>					$\leq 425$	$\leq 125$	$\leq 425$	$\leq 125$	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>
1	10.0	10.0	10.0	10.0	344.8	<b>101.4</b>	350.5	<b>103.1</b>	98.00	99.31
2	5.0	5.0	5.0	10.0	346.1	<b>101.8</b>	354.6	<b>104.3</b>	97.44	99.12
3	3.0	3.0	10.0	10.0	408.0	<b>120.0</b>	408.0	<b>120.0</b>	80.85	85.91
4	3.0	3.0	7.0	10.0	408.0	<b>120.0</b>	408.0	<b>120.0</b>	94.23	97.81
5	3.0	3.0	5.0	10.0	408.0	<b>120.0</b>	408.0	<b>120.0</b>	99.86	99.98
6	3.0	5.0	10.0	10.0	408.0	<b>120.0</b>	408.0	<b>120.0</b>	86.03	90.98
7	3.0	5.0	7.0	10.0	408.0	<b>120.0</b>	408.0	<b>120.0</b>	98.28	99.91
8	3.0	5.0	5.0	10.0	350.5	<b>103.1</b>	366.5	<b>107.8</b>	97.98	99.75

Tabelul 4.3.B: Rezultatele optimizarii planurilor – Partea 2

Plan #	Dimensiunea PTV in orientarea				Fractiunea volumului PTV Est care primeste cel putin 306 cGy = V90 (%)	% din doza de prescriptie livrata pe 90% din volumul PTV = D90 (%)	V150		V200	
	Piele (mm)	Perete toracic (mm)	(+)90° & (-)90° de la piele (mm)	Varf si tija centr ala (mm)			(cc)	(%)	(cc)	(%)
<b>Limite</b>					<b>≥ 90</b>	<b>≥ 90</b>	<b>≤ 50</b>	<b>N/A</b>	<b>≤ 10</b>	<b>N/A</b>
1	10.0	10.0	10.0	10.0	<b>99.70</b>	104.92	<b>27.06</b>	38.49	<b>9.10</b>	12.94
2	5.0	5.0	5.0	10.0	<b>99.58</b>	103.85	<b>9.46</b>	24.38	<b>2.67</b>	6.88
3	3.0	3.0	10.0	10.0	<b>90.44</b>	90.53	<b>12.44</b>	25.71	<b>4.40</b>	9.10
4	3.0	3.0	7.0	10.0	<b>99.75</b>	104.33	<b>11.97</b>	30.39	<b>4.08</b>	10.35
5	3.0	3.0	5.0	10.0	<b>100.00</b>	113.83	<b>11.91</b>	35.35	<b>4.07</b>	12.07
6	3.0	5.0	10.0	10.0	<b>95.00</b>	96.05	<b>15.06</b>	29.53	<b>4.28</b>	8.39
7	3.0	5.0	7.0	10.0	<b>99.99</b>	108.46	<b>14.51</b>	34.64	<b>3.90</b>	9.31
8	3.0	5.0	5.0	10.0	<b>99.95</b>	105.54	<b>9.81</b>	27.03	<b>3.23</b>	8.90

Tabelul 4.3.C: Rezultatele optimizarii planurilor – Partea 3

Plan #	Dimensiunea PTV in orientarea				PTV Est					PTV Evl				
	Piele (mm)	Perete toracic (mm)	(+)90°/ (-)90° de la piele (mm)	Varf si tija centr ala (mm)	V300		Dozele Min, Max & Medie la nivelul PTV Est ca % al dozei de prescriptie			V300		Dozele Min, Max & Medie la nivelul PTV Est ca % al dozei de		
					(cc)	(%)	Min	Max	Med	(cc)	(%)	Min	Max	Med
<b>Limite</b>					<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
1	10.0	10.0	10.0	10.0	<b>0.11</b>	0.16	76.0	<b>385.7</b>	147.2	<b>0.26</b>	0.36	73.7	<b>535.0</b>	148.0
2	5.0	5.0	5.0	10.0	<b>0.25</b>	0.64	74.7	<b>435.3</b>	137.2	<b>0.64</b>	1.59	71.0	<b>788.5</b>	140.6
3	3.0	3.0	10.0	10.0	<b>0.81</b>	1.67	70.8	<b>517.7</b>	136.6	<b>1.36</b>	2.73	70.7	<b>830.2</b>	140.6
4	3.0	3.0	7.0	10.0	<b>0.69</b>	1.75	86.7	<b>489.8</b>	145.0	<b>1.22</b>	2.99	82.3	<b>806.5</b>	149.4
5	3.0	3.0	5.0	10.0	<b>0.69</b>	2.05	91.6	<b>489.4</b>	152.2	<b>1.21</b>	3.45	82.4	<b>806.9</b>	156.9
6	3.0	5.0	10.0	10.0	<b>0.62</b>	1.22	77.4	<b>471.1</b>	139.1	<b>1.21</b>	2.31	77.2	<b>784.5</b>	142.4
7	3.0	5.0	7.0	10.0	<b>0.50</b>	1.19	86.7	<b>444.2</b>	146.6	<b>0.97</b>	2.24	78.1	<b>778.0</b>	150.0
8	3.0	5.0	5.0	10.0	<b>0.48</b>	1.32	83.1	<b>455.4</b>	141.3	<b>0.97</b>	2.58	76.1	<b>886.9</b>	145.8

Tabelul 4.3D: Rezultatele optimizarii planurilor – Partea 4

Toate criteriile propuse pentru studiul de fata au fost atinse in toate cele 16 planuri generate, desi in unele scenarii, parametrii de evaluare au fost aproape de limita de acceptabilitate. Cele mai dificile cazuri au fost cele reprezentate de planurile #6, dar mai ales de catre planul #3, datorita apropierei prea mari de piele si peretele toracic a expansiunii volumelor PTV. Totodata, in cazurile speciale prezentate in aceasta sectiune am incercat sa subliniez diferenta dintre parametrii obligatorii si cei relevanti in procesul de planning, optimizare si evaluare a distributiei de doze. Prin urmare, limitele obligatorii ale parametrilor principali sunt prezentate in tabelele 4.3 in sectiunea limite cu caractere rosii. Datele cele mai importante ale planurilor sunt prezentate in caractere albastre (necesare), sau caractere negre (importante).

Tabelul 4.3.D. prezinta rezultatele pentru V300 si doza maxima, minima si medie in volumele PTV, cand PTV Est si PTV Evl au fost utilizate in procesul de planning. Dupa cum se poate vedea V300 are intotdeauna o valoare mai buna atunci cand PTV Est este utilizat. Doza maxima in PTV este de departe mai buna atunci cand PTV Est este utilizat in procesul de planning. Acest lucru se datoreaza faptului ca dimensiunea PTV Est in directia canalului central a fost intotdeauna de 10mm, fortand astfel dispunerea in profunzime a izodozelor mari (200%) in volumul PTV. In aceste zone insa structurile care primesc o doza ridicata de radiatie nu sunt tesut ci structurile artificiale create in scopul generarii structurilor de volum tinta si a optimizarii distributiilor de doza cum ar fi varful si tija aplicatorului. Acesta este motivul pentru care recomandarea este de a utiliza PTV Est in procesul de optimizare, mai ales in cazul in care doza maxima in PTV Evl este ridicata.

## CONCLUZII

Dupa cum am subliniat pe parcursul acestei teze, ratiunea acestui studiu a fost determinarea unei variante optime pentru un aplicator tip balon utilizat in Iradierea Partiala Accelerata a Sanului (APBI), care sa ofere flexibilitate crescuta atat in raport cu selectia pacientilor cat si cu aspectele de planning. Aplicatorul MammoSite cu un singur canal, care a fost utilizat cu success din anul 2000 pentru tratamentul cancerelor de san in stadii incipiente prin intermediul Brahiterapiei cu Rate de Doze Inalte (HDR) are anumite limitari. In aceste circumstante, s-a impus necesitatea dezvoltarii unui nou tip de aplicator

care sa permita o plaja mai larga de selectie a pacientilor si care sa ofere de asemenea o distributie superioara a dozei in volumul de tratament. Unul dintre principalele dezavantaje ale aplicatorului clasic MammoSite este prezenta unui singur canal central, astfel incat doza terapeutica este administrata cu aceeasi intensitate in jurul aplicatorului. In practica clinica, aceasta constrangere a dus in multe cazuri la crearea unor situatii limita, cand expandarea anumitor baloane a fost asimetrice sau data fiind proximitatea pielii sau a peretelui toracic, crescand astfel riscul suprainradierii la nivelul acestora. In incercarea de a elimina acesti factori, zece prototipuri de aplicatori tip balon cu canale multiple au fost testate din punct de vedere a eficacitatii dozimetrice, a flexibilitatii si complexitatii distributiilor de doza si totodata a gradului de dificultate in implementarea clinica.

Dupa cum am mentionat, prezentul studiu consta in testarea a zece prototipuri de aplicatoare in trei situatii clinice potentiale, urmarind trei seturi alternative de criterii pentru generarea planurilor de tratament. Prin urmare am generat 52 de planuri de tratament pentru toate cele zece prototipuri de aplicatoare care sa indeplineasca toate criteriile de referinta (CI, D90, Doza maxima la piele, V150, V200, EI).

Toate criteriile de referinta au fost indeplinite in mod cert de catre fiecare aplicator testat si au indeplinit cerintele definite anterior, ceea ce demonstreaza ca fiecare dintre cele zece prototipuri testate este cel putin tot atat de eficient din punct de vedere dozimetric ca si orice alt MammoSite clasic simetric de aceeaasi dimensiune. Mai mult decat atat, in anumite scenarii extreme toate aplicatoarele testate pot reduce in mod drastic doza la nivelul pielii, indeplinind in acelasi timp toate criteriile de referinta. Acest scop nu a putut fi atins cu nici unul dintre aplicatoarele clasice simetrice MammoSite.

Ca o prima concluzie, se poate afirma faptul ca toate cele zece prototipuri de aplicatori testati sunt superioare din punct de vedere dozimetric oricarui aplicator clasic MammoSite simetric si de aceeaasi dimensiune. Mai mult, cel mai bun prototip de aplicator tip balon este aplicatorul test #1, care a demonstrat ca are configuratia optima pentru un aplicator MammoSite multicanal (MS-ML), urmand a fi utilizat in Iradierea Partiala Accelerata a Sanului.

Pentru situatiile clinice in care utilizarea unui aplicator de tip balon este limitata de amplasarea geometrica a volumului tumoral, a fost dezvoltat un studiu paralel, in care aplicatorul tip balon a fost expandat la un volum de numai 23 centimetri cubi (cc). In

aceasta ipoteza au fost luate in considerare opt situatii clinice in generarea planurilor de tratament, pornind de la prezumptia ca distanta cea mai mica pana la piele si peretele toracic este situata intr-un plan ortogonal fata de canalele balonului si trecand prin centrul acestuia. Structurile PTV Evl si PTV Est au fost create considerand urmatoarele doua scenarii: in prima categorie din volumul tinta (PTV) au fost eliminate zonele din plastic din exteriorul balonului (varful si tija centrala), iar in a doua categorie aceste structuri de plastic au fost incluse in volumul tinta (PTV) considerat pentru tratament. Au fost generate 16 planuri de tratament, opt pentru fiecare ipoteza definind clar cerintele dozimetrice. In urma procesului de reconstructie a structurilor, a generarii planurilor de tratament si a optimizarii distributiilor de doze, urmatorii parametri au fost evaluati prin intermediul histogramelor doza-volum: dimensiunea volumului tinta (PTV), doza maxima la piele, doza maxima la nivelul peretelui toracic, V100, V95, V90, D90, V150, V200, V300 si doza maxima, minima si medie in PTV.

Limitele cerute pentru toti parametrii definiti au fost atinse in toate cele 16 planuri, chiar daca in anumite situatii parametrii de evaluare au fost aproape de limita acceptabilitatii. Cazul cel mai simplu a fost planul #1 si cel mai complex a fost planul #3. In procesul de optimizare recomand folosirea volumului tinta PTV Est, mai ales in situatiile in care doza maxima la piele in PTV Evl este mare.

Cel putin pentru ipotezele descrise in acest studiu, aplicatorul MS-ML expandat folosind doar 23 cc de fluid poate indeplini toate conditiile dozimetrice necesare implementarii sale clinice.

Ca o concluzie generala, sustin ca un aplicator multicanal de tip balon (MS-ML) este superior din punct de vedere dozimetric aplicatorului cu un singur canal central si ar trebui sa fie folosit clinic mai ales in situatiile deosebite in care dimensiunile volumii tumoral, locatia tumorii si marimea ei, ca si asimetria balonului ar constitui factori care ar limita utilizarea unui astfel de aplicator in Iradierea Partiala Accelerata a Sanului [71].

In cele din urma, ca un rezultat direct al acestui studiu, un prototip al aplicatorului indicat in aceasta lucrare ca fiind optim din punct de vedere al eficacitatii dozimetrice precum si al protejarii organelor la risc, a fost creat si lansat de Hologic (Hologic, Inc., Bedford, MA) si este folosit cu succes in practica clinica din Statele Unite ale Americii din anul 2010.



## MULTUMIRI

Mulumirile mele se adreseaza in primul rand Prof. Univ. Emerit Dr. Onuc Cozar cu care am lucrat in mod extins in elaborarea acestui studiu si care m-a ajutat in finalizarea cu success a acestei teze. Deasemenea, doresc sa multumesc in mod deosebit coautorului meu Dr. Stefan Both de la University of Pennsylvania pentru discutiile si observatiile foarte utile asupra tezei. Adresez multumiri si Dr. Marius Alecu de la AROS LLC din Texas si Dr. Jeff Dorton de la Hologic Inc., Massachusetts pentru dscutiile si observatiile constructive, pentru spijinul acordat in realizarea partii experimentale si pentru oportunitatea de a participa la acest proiect.

In final dar nu in ultimul rand as dori sa multumesc intregii mele familii, in special surorii mele Georgiana, a sotului meu Ciprian si a fiului meu Christian pentru sustinerea constanta pe durata intregului program doctoral.

## BIBLIOGRAFIA SELECTIVA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
2. World Health Organization. Cancer Fact Sheet No. 297; January 2013.
3. Fisher, B.; Anderson, S.; Redmond, C.K.; Wolmark, N.; Wickerham, L.; Cronin, W. M. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 333:1456-1461; 1995.
4. Vicini, F.; Kini, V.R.; Chen, P.; Horwitz, E.; Gustafson, G.; Benitez, P.; Edmundson, G.; Goldstein, N.; McCarthy, K.; Martinez, A. Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *J Surg Oncol.* 70:33-40; 1999.
5. Baglan, K.L.; Martinez, A.A.; Frazier, R.C.; Kini, V.R.; Kestin, L.L.; Chen, P.Y.; Edmundson, G.; Mele, E.; Jaffray, D.; Vicini, F.A. The use of high-dose rate brachytherapy alone after lumpectomy in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 50:1003-1011; 2001.
6. Vicini, F.A.; Chen, P.Y.; Fraile, M.; Gustafson, G.S.; Edmundson, G.K.; Jaffray, D.A.; Benitez, P.; Pettinga, J.; Madrazo, B.; Ingold, J.A.; Goldstein, N.S.; Matter, R.C.; Martinez, A.A. Low-dose-rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Preliminary results of a pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 38:301-310; 1997.
7. Vicini, F.A.; Kestin, L.L.; Edmundson, G.K.; Jaffray, D.A.; Wong, J.W.; Kini, V.R.; Chen, P.Y.; Martinez, A.A. Dose-volume analysis for quality assurance of interstitial brachytherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 45:803-810; 1999.
8. Kestin, L.L.; Jaffray, D.A.; Edmundson, G.K.; Martinez, A.A.; Wong, J.W.; Kini, V.R.; Chen, P.Y.; Vicini, F.A. Improving the dosimetric coverage of interstitial high-dose-rate breast implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 46:35-43; 2000.
9. Fentiman, I.S.; Poole, C.; Tong, D.; Winter, P.J.; Gregory, W.M.; Mayles, H.M.O.; Turner, P.; Chaudary, M.A.; Rubens, R.D. Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer.* 32A:608-611; 1996.
10. Benitez, P.R.; Chen, P.Y.; Vicini, F.A.; Wallace, M.; Kestin, L.; Edmundson, G.; Gustafson, G.; Martinez, A. Partial breast irradiation in breast-conserving therapy by way of interstitial brachytherapy. *Am J Surg.* 188:355-364; 2004.
11. Baglan, K.L.; Sharpe, M.B.; Jaffray, D.; Frazier, R.C.; Fayad, J.; Kestin, L.L.; Remouchamps, V.; Martinez, A.A.; Wong, J.; Vicini, F.A. Accelerated partial breast

- irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 55:302-311; 2003.
12. Vicini, F.A.; Remouchamps, V.; Wallace, M.; Sharpe, M.; Fayad, J.; Tyburski, L.; Letts, N.; Kestin, L.; Edmundson, G.; Pettinga, J.; Goldstein, N.S.; Wong, J. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial breast irradiation in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 57:1247-1253; 2003.
  13. Intra, M.; Gatti, G.; Luini, A.; Galimberti, V.; Veronesi, P.; Zurrada, S.; Frasson, A.; Ciocca, M.; Orecchia, R.; Veronesi, U. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited stage breast cancer. *Arch Surg.* 137:737-740; 2002.
  14. Vaidya, J.S.; Tobias, J.S.; Baum, M.; Keshtgar, M.; Joseph, D.; Wenz, F.; Houghton, J.; Saunders, C.; Corica, T.; D'Souza, D.; Sainsbury, R.; Massarut, S.; Taylor, I.; Hilaris, B. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol.* 5:165-173; 2004.
  15. Edmundson, G.K.; Vicini, F.A.; Chen, P.Y.; Mitchell, C.; Martinez, A.A. Dosimetric Characteristics of the MammoSite RTS, a new breast brachytherapy applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 52:1132-1139; 2002.
  16. Keisch, M.; Vicini, F.; Kuske, R.R.; Hebert, M.; White, J.; Quiet, C.; Arthur, D.; Scroggins, T.; Streeter, O. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 55:289-293; 2003.
  17. Dickler, A.; Kirk, M.; Choo, J.; Hsi, W.C.; Chu, J.; Dowlathshahi, K.; Francescatti, D.; Nguyen, C. Treatment volume and dose optimization of MammoSite breast brachytherapy applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 59:469-474; 2004.
  18. Chao, K.K.; Vicini, F.A.; Wallace, M.; Mitchell, C.; Chen, P.; Ghilezan, M.; Gilbert, S.; Kunzman, J.; Benitez, P.; Martinez, A. Analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity using the MammoSite breast brachytherapy catheter to deliver accelerated partial-breast irradiation: the William Beaumont Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 69:32-40; 2007.
  19. Cuttino, L.W.; Arthur, D.W.; Keisch, M.; Jenrette, J.M.; Prestidge, B.R.; Quiet, C.A.; Vicini, F.A.; Rescigno, J.; Wazer, D.E.; Patel, R. Multi-institutional experience using the MammoSite Radiation Therapy System (RTS) in the treatment of early-stage breast cancer: 2 year results [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:S30-S31; 2006.
  20. Harper, J.L.; Jenrette, J.M.; Vanek, K.N.; Agüero, E.G.; Gillanders, W.E. Acute complications of mammosite brachytherapy: A single institution's initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 61:169-174; 2005.
  21. Benitez, P.R.; Keisch, M.E.; Vicini, F.; Stolier, A.; Scroggins, T.; Walker, A.; White, J.; Hedberg, P.; Hebert, M.; Arthur, D.; Zannis, V.; Quiet, C.; Streeter, O.;

- Silverstein, M. Five-year results: the initial clinical trial of mammosite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg.* 194:456-462; 2007.
22. Prestidge, B.; Sadeghi, A.; Rosenthal, A.; Salinas, L.; Zubyk, S. Local control of early stage breast cancer using MammoSite HDR brachytherapy [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:S215; 2006.
  23. Yashar, C.; Scanderberg, D.; Kuske, R.; Wallace, A.; Zannis, V., Blair, S.; Grade, E.; Swenson, V.H.; Quiet, C. Initial clinical experience with the strut-adjusted volume implant (SAVI) breast brachytherapy device for accelerated partial-breast irradiation (APBI): first 100 patients with more than 1 year of follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.018.
  24. Cross, C.; Brown, A.; Escobar, P.; Kokal, W.; Mantz, C. Partial breast brachytherapy utilizing the single-entry, multicatheter SAVI device in patients with less than 7 mm skin-to-cavity distance: favorable acute skin toxicity outcomes from a phase II trial [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 72:S182; 2008.
  25. Gurdalli, S.; Kuske, R.; Quiet, C.A.; Howard, V. Dosimetric performance of SAVI: A new single-entry, multi-catheter breast brachytherapy applicator. *Brachytherapy.* 7:142-143; 2008.
  26. Scanderberg, D.J.; Yashar, C.; Rice, R.; Pawlicki, T. Clinical implementation of a new HDR brachytherapy device for partial breast irradiation. *Radiother Oncol.* 90:36-42; 2009.
  27. Cuttino, L.W.; Todor, D.; Rosu, M.; Arthur, D.W. Skin and chest wall dose with multi-catheter and MammoSite breast brachytherapy: Implications for late toxicity. *Brachytherapy.* 8:223-226; 2009.
  28. Arthur, D.W.; Vicini, F.A.; Todor, D.A., Julian, T.B.; Lyden, M.R. Improvements in critical dosimetric endpoints using the Contura Multilumen Balloon breast brachytherapy catheter to deliver accelerated partial breast irradiation: Preliminary dosimetric findings of a phase IV trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 79:26-33; 2011.
  29. Brown, S.; McLaughlin, M.; Pope, K.; Haile, K.; Hughes, L.; Israel, P.Z. Initial radiation experience evaluating early tolerance and toxicities in patients undergoing accelerated partial breast irradiation using the Contura multi-lumen balloon breast brachytherapy catheter. *Brachytherapy.* 8:227-233; 2009.
  30. Wilder, R.B.; Curcio, L.D.; Khanijou, R.K.; Eisner, M.E.; Kakkis, J.L.; Chittenden, L.; Agustin, J.; Lizarde, J.; Mesa, A.V.; Ravera, J.; Tokita, K.M. A Contura catheter offers dosimetric advantages over a MammoSite catheter that increase the applicability of accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy.* 8:373-378; 2009.
  31. Hendee, E.G.; Ibbott, G.S.; Hendee, W.R. Radiation Therapy Physics, 3<sup>rd</sup> Edition. Published by *John Wiley & Sons Inc.*; 2004

32. Podgorsak, E.B. Radiation Physics for Medical Physicists. Published by *Springer Verlag*; 2010.
33. Hendee, W.R. Medical Radiation Physics. Published by *Year Book Medical Publishers*; 1973.
34. Johns, H.E.; Cunningham, J.R. The Physics of Radiology, 4<sup>th</sup> Edition. Published by *Charles C. Thomas Publisher*; 1983.
35. Khan, F.M. The Physics of Radiation Therapy, 4<sup>th</sup> Edition. Published by *Lippincott Williams & Wilkins*; 2010.
36. Khan, F.M. The Physics of Radiation Therapy, 3<sup>rd</sup> Edition. Published by *Lippincott Williams & Wilkins*; 2003.
37. Nag, S. High Dose Rate Brachytherapy. Published by *Futura Publishing Company Inc.*; 1994.
38. Henske, U.K.; Hilaris, B.S.; Mahan, G.D. Remote afterloading for intracavitary radiation therapy. In Ariel IM, Ed. Progress in Clinical Cancer. Published by Grune&Stratton, NY; 1965.
39. Henske, U.K.; Hilaris, B.S.; Mahan, G.D. Remote afterloading with intracavitary applicators. *Radiology*. 83 (2):344-345; 1964.
40. Walstam, R. Remotely controlled afterloading apparatus. *Acta Radiol (Ther) Suppl* 236, Part II, 84, 1965.
41. **Stan, A.** New advances and techniques used in Accelerated Partial Breast Irradiation. Presented at the 5<sup>th</sup> Edition of *State of the Art in Radiation Therapy*, Dallas, TX, USA; December 9-11, 2011.
42. **Stan, A.** High Dose Rate Brachytherapy – planning challenges for breast applicators. Presented at the 5<sup>th</sup> Edition of *State of the Art in Radiation Therapy*, Dallas, TX, USA; December 9-11, 2011
43. Kubo, H.D.; Glasgow, G.P.; Pethel, T.D.; Thomadsen, B.R.; Williamson, J.F. High dose rate brachytherapy treatment delivery: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59. *Med. Phys.* 25 (4); 1998.
44. Nath, R.; Anderson, L.L.; Jones, D.; Ling, C.; Loevinger, R.; Williamson, J.; Hanson, W. Specification of brachytherapy source strength: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine; American Institute of Physics New York, NY; 1987.
45. Nath, R.; Anderson, L.L.; Luxton, G.; Weaver, K.A.; Williamson, J.F.; Meigooni, A.S. Dosimetry of Interstitial Brachytherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 32. New York, NY: American Institute of Physics; 1995.
46. Nath, R.; Anderson, L.L.; Luxton, G.; Weaver, K.A.; Williamson, J.F.; Meigooni, A.S. Dosimetry of Interstitial Brachytherapy: Report of the AAPM Radiation

- Therapy Committee Task Group No. 32. New York, NY: American Institute of Physics; 1995.
47. Rivard, M.J.; Coursey, B.M.; DeWerd, L.A.; Hanson, W.F.; Huq, M.S.; Ibbott, G. S.; Mitch, M.G.; Nath, R.; Williamson, J.F. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med. Phys.* 31 (3); 2004.
  48. Beaulieu, L.; Tedgren, A.C.; Carrier, J.F.; Davis, S.D.; Mourtada, F.; Rivard, M.J.; Thomson, R.M.; Verhaegen, F.; Wareing, T.; Williamson, J.F. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. *Med. Phys.* 39 (10); 2012.
  49. Glasgow, G.P.; Bourland, J.D.; Grigsby, P.W.; Meli, J.A.; Weaver, K.A. Remote afterloading technology. American Association of Physicists in Medicine Report 41. New York, NY: American Institute of Physics; 1993
  50. United States Nuclear Regulatory Commission. Allan, J.R.; Kelley, R.T.; Quinn, M.L.; Gwynne, J.W.III; Moore, R.A.; Muckler, F.A.; Kasumovic, J.; Saunders, W.M.; Lepage, R.P.; Chin, E.; Schoenfield, I.; Serig, D.I. Human Factors Evaluation of Remote Afterloading Brachytherapy. *NUREG/CR-6125 (Vols. 1, 2 and 3)*, United States Nuclear Regulatory Commission, Washington, D.C.; 1995.
  51. Orton, C.G.; Bremer, D.J.; Dale, R.G.; Fowler, J.F. Radiobiology. In *Textbook on High Dose Rate Brachytherapy*. Edited by Nag, S.; Futura Publishing Company, Inc., Armonk, N.Y.; 1994.
  52. Hall, E.J.; Giaccia, A.J. Radiobiology for the Radiologist. Published by *Lippincott Williams & Wilkins*; 2011.
  53. Barendsen, G.W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:1981-1997; 1982.
  54. Orton, C.G. Recent developments in time-dose modeling. *Australas Phys Eng Sci Med* 14:57-64, 1991.
  55. Orton, C.G. High and low dose rate remote afterloading: a critical comparison. In *International Radiation Therapy Techniques - Brachytherapy*. Edited by Sauer, R.; Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1991.
  56. Fowler, J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Brit J Radiol* 62:679-694; 1989.
  57. Podgorsak, M.B.; DeWerd, L.A.; Paliwal, B.R. The half-life of high dose rate Ir-192 source. *Med Phys.* 20, 1257-1259; 1993.
  58. Both, S.; Alecu, J.; **Stan, A.**; Alecu, M.; Ciura, A.; Hansen, J.; Alecu, R. A study to establish reasonable action limits for patient specific IMRT QA. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 8 (2), 1-8; 2007.

59. **Stan, A.**; Cernea, V. Quality Assurance and Quality Control in Clinical Dosimetry ad Radiotherapy. Presented at the 9<sup>th</sup> Balkanic Congress of Oncology, Poiana Brasov, Romania; 2000.
60. Goetsch, S.J.; Attix, F.H.; Pearson, D.W.; Thomadsen, B.R. Calibration of <sup>192</sup>Ir high-dose rate afterloading systems. *Med. Phys.* 18 (3); 1991
61. Goetsch, S.J.; Attix, F.H.; DeWerd, L.A. A new well ionization chamber for the calibration of Iridium-192 high dose rate sources. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24, 167-170; 1992.
62. Schoepfel, S.L.; Lavigne, M.L.; Mantel, M.K. Three dimensional treatment planning of intercavity gynecologic implants analysis of ten cases and implications for dose specification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28, 277-283; 1993.
63. Weeks, K.J. brachytherapy object-oriented treatment planning based on three dimensional image guidance. In *Categorical course in brachytherapy physics*. Edited by Thomadsen, B; Radiological Society of North America; Oak Brook, IL; 1997.
64. Wang, R.; Sloboda, R.S. Monte Carlo dosimetry of the VariSource high dose rate <sup>192</sup>Ir source. *Med. Phys.* 25, 415-423; 1998.
65. Cernea, D.; Kacso, G.; **Stan, A.** Radio Chemotherapy in High Grade Gliomas. The experience of Oncology Institute Cluj 1995-2001. *Journal of Radiotherapy and Medical Oncology*, Vol. IX, Nr.1; 17-23; 2003.
66. Cudalbu, C.; **Stan, A.**; Cozar, O.; Ristoiu, D. Dose distribution in the irradiation of medulloblastoma with two adjacent fields. *Studia UBB, Physica*, Issue; 48(2), 3-11; 2003.
67. **Stan, A.** Intensity Modulated Radiation Therapy – essential planning aspects for pelvic and thoracic organs. Presented at the 6<sup>th</sup> Edition of *State of the Art in Radiation Therapy*. Colleyville, TX, USA. December 7-9; 2012.
68. **Stan, A.** Intensity Modulated Radiation Therapy vs. High Dose Rate Brachytherapy in the treatment of breast cancers. Presented at the 4<sup>th</sup> Edition of *State of the Art in Radiation Therapy*. Dallas, TX, USA. October 20-23; 2010.
69. NSABP Protocol B-39, RTOG Protocol 0413.
70. Wazer, D.E.; Lowther, D.; Boyle, T.; Ulin, K.; Neuschatz, A.; Ruthazer, R.; DiPetrillo, T.A. Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 50:107-111; 2001.
71. **Stan, A.R.**; Alecu, M.; Alecu, R.; Both, S.; Cozar, O. A MammoSite Multilumen (MS-ML) balloon used for accelerated partial breast irradiation. *Rom. Journ. Phys.*, 58 (1-2), 117-126; 2013.
72. Wazer, D.E.; Kaufman, S.; Cuttino, L.; DiPetrillo, T.; Arthur, D.W. Accelerated partial breast irradiation: An analysis of variables associated with late toxicity and

long-term cosmetic outcome after high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64:489-495, 2006.