



UNIVERSITATEA BABEŞ-BOLYAI
CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA FIZICĂ
Şcoala Doctorală FIZICĂ



**Evaluarea dozimetrică și de procedură a
controlului de calitate a dispozitivului hibrid SAVI
folosit în iradierea parțială accelerată a tumorilor
mamare**

Rezumatul tezei de doctorat

Conducător de doctorat, Prof.

Univ.Dr. Onuc COZAR

Doctorand,

Şerban MORCOVESCU

CLUJ-NAPOCA

2020

Table of Contents

CAPITOLUL 1	Introducere.	4
CAPITOLUL 2	Aspecte teoretice	7
CAPITOLUL 3	Brahiterapie	8
CAPITOLUL 4	Modalități de tratament ale cancerului mamar	10
CAPITOLUL 5	Evaluarea dozimetrică a dispozitivului SAVI folosit în iradierea parțială accelerată a tumorilor mamare	13
CAPITOLUL 6	Studiu detaliat de analiză dozimetrică a dispozitivului SAVI.	20
CAPITOLUL 7	Evaluare procedurală a unui program clinic de control de calitate pentru dispozitivul SAVI	30
CAPITOLUL 8	Rezultate clinice	38
CONCLUZII		40
	Lista de lucrări științifice prezentate la congrese și reuniuni științifice Naționale și Internationale	42
BIBLIOGRAFIE		45

**Keyword: Cancer mamar, Brahiterapie cu rate de doze înalte (HDR),
Analiză dozimetrică, Control de calitate, Dispozitivul hibrid volumetric
ajustabil (SAVI), Iradiere accelerate parțială mamară (APBI), Task Group
43, Formalism Acuros**

CAPITOLUL 1 INTRODUCERE

Cancerul este considerat astăzi ca fiind unul dintre cele mai agresive grupuri mari de boli care pot afecta funcționalitatea normală a oricărei părți sau organe a corpului uman, datorită capacității sale de a crește și de a se răspândi necontrolat. Cancerul de sân este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer la femei din lume, și cel mai frecvent la femeile din SUA.

Tratamentul cancerului mamar poate fi o combinație între regimuri de tratament locale și sistemice. Majoritatea pacienților cu cancer mamar sunt tratați simultan atât cu regimuri de tratament locale, cât și sistemice. Când radioterapia este singura opțiune de tratament primar, excizia tumorii este de obicei urmată de un curs de radioterapie, care poate fi 1) extern sau 2) intern (brahiterapie), menit să elimine boala microscopică reziduală. Aceasta este o modalitate de tratament care nu necesită extirparea sânului, care scade șansa de recidivă și care e menită să elimine tumora reziduală. Diverse tehnici de iradiere, tradiționale sau moderne, sunt acum disponibile (Devlin *et al.*, 2016; Baglan *et al.*, 2001; Benitez *et al.*, 2004; Mooij *et al.*, 2014).

Obiectivul de cercetare propus în această lucrare este de a cuantifica performanța dozimetrică și a evalua și identifica procedurile de control de calitate specifice necesare pentru implementarea clinică cu succes a acestui tip de tratament accelerat pentru cancerul mamar prin brahiterapia cu rate de doze înalte, când dispozitivul folosit este dispozitivul hibrid volumetric ajustabil (SAVI) (Cianna Medical, Aliso Viejo, CA).

Studiul nostru constituie o evaluare dozimetrică detaliată și o analiză complexă a indicilor de acoperire dozimetrică, precum și a dozelor depuse în organele critice adiacente tumorii, a tuturor planurilor de tratament generate și aflate în baza de date a clinicii noastre, cumulate într-o perioadă de timp de peste cinci ani. S-au discutat și prezentat norme îmbunătățite de control de calitate pentru tratamentele zilnice.

S-au atins următoarele **obiective majore** ale studiului:

- 1) Folosirea unei baze de date clinice multi- și mono-instituționale extinse, colectată pentru toate cele patru dimensiuni diferite ale dispozitivelor SAVI (SAVI6-1mini, SAVI6-1, SAVI8-1 și SAVI10-1) pentru a prezenta analiza dozimetrică pentru întreaga gamă de aplicatoare SAVI și în special pentru dispozitivul de cea mai mică dimensiune, SAVI6-1mini.
- 2) Efectuarea de studii comparative între diferite dispozitive medicale dedicate APBI, care ne-au permis să indicăm avantajele dozimetrice ale folosirii dispozitivului SAVI în raport cu dispozitivele APBI de tip balon.
- 3) Punerea bazelor unui program detaliat de control de calitate care poate să garanteze încorporarea tuturor variabilelor clinice posibile în actul de tratament.
- 4) Inițierea cu succes a unui secții clinice de brahiterapie pentru tratamentul cancerului mamar la spitalul unde funcționează candidatul, Texas Oncology Denton, Texas, USA.

S-au avut în vedere următoarele **obiective specifice**:

- 1) Analiza și caracterizarea dozimetrică a tuturor subtipurilor dispozitivului SAVI;
- 2) Utilizarea altor dispozitive medicale de brahiterapie concepute special pentru tratamentul cancerului mamar, aprobate de FDA (Federal Drug Administration) pentru uz clinic în USA, în vederea efectuării de studii comparative de fezabilitate clinică;
- 3) Evaluarea indicilor de conformitate (CI) folosiți ca indicatori standard în protocoalele naționale americane pentru cuantificarea impactului volumelor de seroma, pachete de aer și țesut normal încapsulat în cavitatea lumpectomiei asupra indicilor de acoperire dozimetrică;
- 4) Întreaga bază de date clinică disponibilă a fost stratificată pe intervale de separare piele-dispozitiv pentru a putea diferenția între cazurile de reducere minoră/majoră a volumelor PTV;
- 5) Evaluarea impactului regiunilor de eterogenități asupra valorilor indicilor de plan standard raportați conform protocoalelor naționale în uz, prin folosirea unui algoritm recent integrat în sistemul de generare de planuri de tratament, anume ACUROS Brachyvision (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA);

- 6) Co-participarea la un studiu multi-instituțional retrospectiv de 5 ani de zile al rezultatelor clinice ale folosirii dispozitivului SAVI (Yashar *et al.*, 2016), referitoare la managementul local al tumorii, toxicitate, și rate de supraviețuire pentru primii 250 de pacienți tratați cu SAVI la aceste instituții.

Teza este structurată pe opt capitole, descrise sumar în paragraful următor. Teza este structurată în două părți principale: una teoretică, care prezintă concepte de bază fizice și anatomice, și modalitățile de tratament curente pentru cancerul mamar, și una experimentală, în care sunt prezentate contribuțiile originale.

Astfel, prima parte este structurată în trei capitole:

Capitolul 2 – ASPECTE TEORETICE, trece în revistă concepte și mărimi fizice teoretice fundamentale ce descriu interacțiunea radiațiilor ionizante cu materia, precum și metode de măsurare, cu accent pe descrierea, în termeni de cinetică și probabilități, a efectului Compton.

Capitolul 3 – BRAHITERAPIE, tratează aspecte generale privind brahiterapia cu rate de doze înalte, acordându-se atenție formalismului de calcul TG43 și noului algoritm ACUROS BV, care permite încorporarea eterogenităților în evaluarea dozelor.

Capitolul 4 – MODALITĂȚI DE TRATAMENT ALE CANCERULUI MAMAR, prezintă modalitățile de tratament curente utilizate în cancerul de sân, insistând asupra opțiunilor de tratament cu brahiterapie.

Următoarele capitole includ contribuții originale:

Capitolul 5 – EVALUAREA DOZIMETRICĂ A DISPOZITIVULUI SAVI FOLOSIT ÎN IRADIAREA PARȚIALĂ ACCELERATĂ A TUMORILOR MAMARE, trasează cadrul general al studiului nostru, descrie caracteristicile fizice ale dispozitivului SAVI, criteriile de selecție a pacienților, și discută parametrii dozimetrici utilizați în caracterizarea planurilor de tratament. Deasemenea, este prezentat un studiu comparativ între dispozitivul SAVI și dispozitive de tip balon folosite pentru cancerul mamar, MammoSite și Contura.

Capitolul 6 – STUDIU DETALIAT DE ANALIZĂ DOZIMETRICĂ A DISPOZITIVULUI SAVI, este partea cea mai substanțială a lucrării, ce constă în analiza dozimetrică detaliată a planurilor din baza noastră clinică de date, colectată pentru toate

tipurile de applicator SAVI (SAVI6-1mini, SAVI6-1, SAVI8-1 and SAVI10-1). Numărul total al pacienților incluși în studiul multi-instituțional este de 817, cu 14 instituții participante, toate contribuind cu date clinice pentru toate tipurile de applicator. Studiul celui mai mic model de SAVI, SAVI6-1mini, este un studio mono-instituțional, pentru care s-au utilizat date clinice adunate în 5 ani de practică clinică, de la 121 de pacienți, între 2009 to 2014, la clinica de radioterapie a candidatului.

Capitolul 7 - EVALUARE PROCEDURALĂ A UNUI PROGRAM CLINIC DE CONTROL DE CALITATE PENTRU DISPOZITIVUL SAVI, prezintă contribuția candidatului la design-ul unui program exhaustiv de control de calitate imperativ necesar într-un department de brahiterapie de rulaj mare. În elaborarea programului s-au încorporat și pus în lumină situații clinice complexe și atipice.

În **Capitolul – REZULTATE CLINICE**, rezultatele și concluziile finale ale studiului nostru au fost coroborate și confirmate de rezultatele unui studiu clinic de 5 ani de zile, multi-instituțional, la care candidatul a contribuit cu date clinice pertinente. Acest raport confirmă faptul că utilizarea dispozitivului SAVI garantează rezultate clinice de excepție, cu un control tumoral excelent, acoperire dozimetrică foarte bună și limitare concomitentă a dozelor la organele de risc, ceea ce, comparativ cu alternativa de iradiere externă a sânelui, se realizează cu un efect de toxicitate redus.

În **Capitolul de CONCLUZII** sunt prezentate concluziile generale ale studiului efectuat, pe baza rezultatelor și contribuțiilor originale puse în evidență.

CAPITOLUL 2 ASPECTE TEORETICE

Radiațiile primare de interes pentru acest studiu sunt radiații cu originea în procese atomice și nucleare. Radiațiile ionizante sunt acele radiații rezultate din ionizarea și excitarea atomilor materialului incident. Comisia Internațională pentru Unități și Măsurători ale Radiațiilor (ICRU, 1971) distinge clar între interacțiuni ale particulelor încărcate electric și fără sarcină electrică, subliniind faptul că există două mecanisme fundamentale de interacțiune a radiației ionizante: ionizare directă și indirectă.

Putem diferența între cinci mecanisme diferite de interacțiune a fotonilor cu materia: împrăștiere, efectul fotoelectric, efectul Compton, producția de perechi, și fotodezintegrare. Dintre acestea efectul compton este efectul dominant în intervalul

energetic specific brahiterapiei, și de aceea am prezentat pe scurt cele mai importante aspecte teoretice ale acestui fenomen fizic: elemente de cinematică și probabilități ale efectului Compton.

Sunt discutate de asemenea mărimile fizice care descriu interacțiunea radiației cu materia: 1) Kerma, K , o mărime fizică care descrie transferul energetic dinspre radiațiile ionizante indirecte (fotoni) către particule încărcate electric, 2) Expunerea, X , o mărime fizică care caracterizează fasciculele de raze Gamma și raze Roentgen din punct de vedere a capacității lor de ionizare a unui volum de aer, și 3) doza absorbită, D , mărime fizică ce caracterizează transferul energetic între radiațiile ionizante și materia incidentă.

Calculul dozelor în terapia externă și în brahiterapie este un proces complex, datorită complexității factorilor ce trebuie luați în calcul. Doar factorii fundamentali sunt prezentați în acest capitol, dar mulți alți factori sunt luați în considerare în algoritmi actuali de calcul a dozelor, care au devenit tot mai sofisticate datorită noilor tehnologii folosite în domeniu.

CAPITOLUL 3 BRAHITERAPIE

Deoarece metoda de tratament și de lucru folosită în acest proiect a fost brahiterapia cu rate de doze înalte (HDR), doar caracteristicile acestei metode de tratament au fost prezentate în acest capitol.

Formalismul de calcul al dozelor de radiații cel mai folosit astăzi este TG43 (Raviner *et al.*, 1994), un formalism care descrie distribuția bidimensională a dozelor în jurul unor surse simetrice cilindrice. Distribuția norului de doză în jurul sursei radioactive este în general calculată luând în calcul doar interacțiuni ale fotonilor. Doza totală într-un punct din preajma unei surse de dimensiune finită este considerată a fi egală cu contribuția cumulată a unor surse punctiforme. Pentru orice punct aflat la o anumită distanță de o sursă plasată între un mediu echivalent cu densitatea apei sunt luate în considerare fenomenele de absorbție și împrăștiere.

Algoritmul Acuros BV este un algoritm care permite calculul distribuțiilor de doză pentru un mediu material, și nu doar al calcului distribuțiilor de doză în medii echivalente cu apa așa cum permite orice sistem de planificare computerizată a dozelor care folosește doar formalismul Standard TG43. Ceea ce este specific formalismului

Acuros BV este că permite calculul distribuțiilor de doză apelând la rezolvarea ecuației de transport liniare boltzmann (LBTE). Această ecuație descrie comportamentul macroscopic al interacțiunii particulelor de radiație ce traversează un anumit mediu.

Deși există câteva avantaje ale folosirii HDR vs LDR (Kubo *et al.*, 1998), cele mai mari controverse legate de cele două metode de tratament se referă la efectele lor radiobiologice. Din punct de vedere istoric, comparația între cele două tehnici de tratament s-a făcut prin aplicarea modelului liniar quadratic de calcul (modelul L-Q). În acest model doza biologică efectivă se exprima astfel:

$$BED = - (\ln S.F.) / \alpha = NRt [1 + G \times Rt / (\alpha/\beta)] - kT \quad (3.1)$$

Pentru HDR, unde timpul între fracțiuni este lung în comparație cu timpul de înjumătățire pentru regenerarea celulară și în care fracțiunea de tratament este relativ scurtă ca durată, timpul t tinde spre zero ceea ce face ca G să tindă spre unitate. Există câteva publicații care compară efectele cu privire la controlul tumoral și efectele târzii ale LDR și HDR, și ele concluzionează că cel puțin din punct de vedere radiobiologic HDR poate înlocui LDR dacă numărul de fracțiuni este suficient și dozele totale sunt reduse corespunzător. Unitatea de HDR folosită în departamentul nostru (Figura 1) este o unitate VariSource iX HDR (VARIAN Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA).

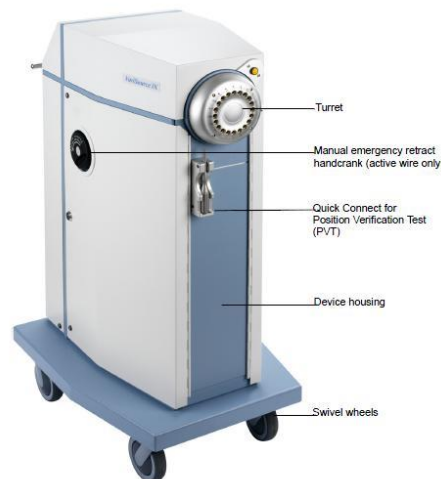


Figura 1. Descrierea unității de HDR VariSource iX, cu componentele sale

Unul dintre cele mai importante roluri pe care îl joacă fizicianul medical este acela de a implementa și executa un plan de control de calitate conceput specific pentru fiecare

pacient (Khan, 2003). Un asemenea program este esențial pentru buna funcționare a unui departament de brahiterapie. Unitatea de HDR dar și consola de tratament sunt verificate înainte de fiecare tratament în termen de măsuri de siguranță, coeficient de dezintegrare a sursei și acuratețe a calculului timpilor ajustați de tratament (Kutcher, 1995).

Analiza distribuției de doze în volumul iradiat este cel mai eficient făcută folosind grafice de histograme doză-volum deoarece ele permit evaluarea fiecărui plan individual de tratament și permit analiza comparativă a unor eventuale planuri ulterioare executate pe același set de imagini tomografice (Gurdalli, 2008). Curbele de histogramă permit evaluarea uniformității dozei, a zonelor de supradoză din volumul iradiat și optimizarea procesului de planificare.

CAPITOLUL 4 MODALITĂȚI DE TRATAMENT ALE CANCERULUI MAMAR

Cunoașterea anatomiei sânului este esențială pentru a înțelege metodele folosite în radioterapie. Sânul este constituit din glande mamare, țesut adipos, vase de sânge, rețea limfatică și nervoasă (vezi Figura 2). Suprafața sânului este ancorată adânc de septa fibroasă ce se află între fascia superficială atașată pielii și septa profundă ce acoperă mușchiul marele pectoral și ceilalți mușchi ai cutiei toracice.

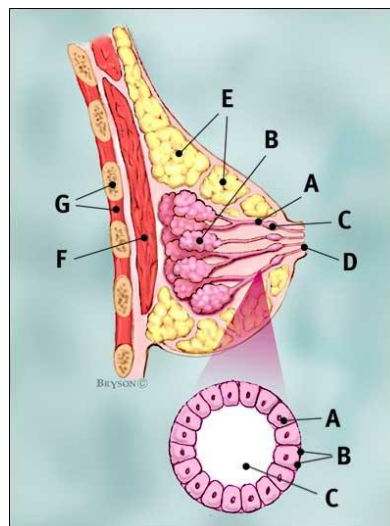


Figura 2. Anatomia sânului: **A** duct **B** glandă mamară **C** secțiune dilatată a unui duct **D** mamelon **E** țesut adipos **F** mușchiul marele pectoral **G** peretele toracic

Modul în care se stabilește stagiul unui cancer mamar este direct legat de extensia tumorii și mărimea ei. Prin stabilirea stagiului boli se stabilește cu precizie tratamentul cel

mai adecvat și se face prognoza bolii. Cel mai răspândit sistem de diagnostic al cancerului mamar, bazat pe evaluarea mărimii tumorii primare, numărului de ganglioni limfatici afectați și eventuala detecție a prezenței metastazelor este sistemul TNM, propus de American Joint Committee on Cancer. Cel mai întâlnit tip histologic de cancer mamar este carcinomul intraductal (~75%), urmat de carcinomul lobular (~10%), și toate celelalte tipuri histologice.

Tratamentul cancerului de sân este întotdeauna o combinație de tratament local și sistemic. Când doar radioterapia este folosită, tratamentul standard este iradierea întregului sân (Wazer *et al.*, 2006). Dezavantajele terapiei externe a sânelui, îndeosebi legate de gradul de complexitate al planului de tratament și costuri, au determinat un interes crescând al cercetătorilor pentru brahiterapia cu rate de doze înalte, mai exact iradierea accelerată parțială a sânelui, sau APBI.

Istoric vorbind, iradierea parțială a sânelui a fost inițial făcută prin implanturi interstițiale folosind brahiterapia tip multicateter. Ulterior s-a evoluat spre tehnici care permit inserția unui singur cateter, ce au capacitatea tipică a implanturilor multicateter de a adapta distribuția de doze la forma cavității lumpectomiei. Acest nou set de aplicatori sunt o variație a prototipului MammoSite, de tip balon: dispozitivul hibrid Contura (SenoRx, Aliso Viejo, CA) ce are câteva catetere încorporate într-un balon, și dispozitivul cel mai nou, obiect al studiului de față, dispozitivul SAVI (Cianna Medical, Aliso Viejo, CA, USA).



Figura 3. Aplicatorul SAVI (SAVI6-1mini, în această imagine)

Începând cu anul 2005, în care a fost inițiat Protocolul Național NSABP B-39/RTOG 0413 pentru tratamentul cancerului de sân, au existat trei dispozitive diferite aprobate de FDA (instituția care reglementează utilizarea aparaturilor medicale în USA),

toate având în comun faptul că sunt dispozitive ce necesită un singur port de inserție în sân. Acestea sunt: dispozitivul MammoSite (mono-cateter sau multicateter), dispozitivul Contura multicateter, și dispozitivul hibrid volumetric ajustabil, SAVI, care poate avea între 6 și 11 catetere (Figura 3).

Clinica noastră a fost una dintre primele clinici din Statele Unite care a publicat studii de cercetare clinice referitoare la nou adoptatul aplicator SAVI (Morcovescu *et. al*, 2009) imediat după ce FDA a aprobat folosirea clinică a acestuia. Experiența noastră cu generarea planurilor de tratament pentru acest dispozitiv este vastă și unică, și constă în peste 400 de cazuri tratate de la adoptarea acestui dispozitiv în clinica noastră la mijlocul anului 2008. Acest lucru se traduce practic printr-o medie de peste 40 de cazuri/an, 4 cazuri/lună, 1 caz/ săptămână, deci un rulaj clinic considerabil.

Tabelul 1 este relevant cu privire la tendința și modul de utilizare al dispozitivelor de tip APBI în departamentul nostru în ultimii 11 ani, începând cu anul 2006.

Tabel 1. Numărul cazurilor de APBI tratate la Texas Oncology Denton între anii 2006 și 2017, distribuit pe an calendaristic și pe tip de dispozitiv APBI folosit(* - primul caz efectuat în iunie, deci numărul de cazuri acumulate până la sfârșitul anului 2008; ** - # de cazuri tratate până la sfârșitul lunii iunie, 2017)

		AN											
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Device type	MM _{sl}	30	28	16	5	1	0	0	0	0	0	0	0
	MM _{ml}	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Contura	0	3	24	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	SAVI	0	0	20*	39	33	43	44	46	30	50	60	30**

Tabelul 1 indică clar faptul că dacă în anul 2006 doar dispozitivul MammoSite monocateter era în uz, datorită inexistenței pe piață a altor dispozitive de tip APBI, anul 2007 a marcat începutul adopției lente, dar gradual accelerate, al dispozitivelor multicateter, gen dispozitivul Contura. Am început să folosim dispozitivul SAVI în luna iunie 2008 pentru ca un an mai târziu profilul linic al programului nostru de brahiterapie să arate complet schimbat datorită adopției masive a dispozitivelor multicateter, preferate aplicatorului MammoSite monocateter.

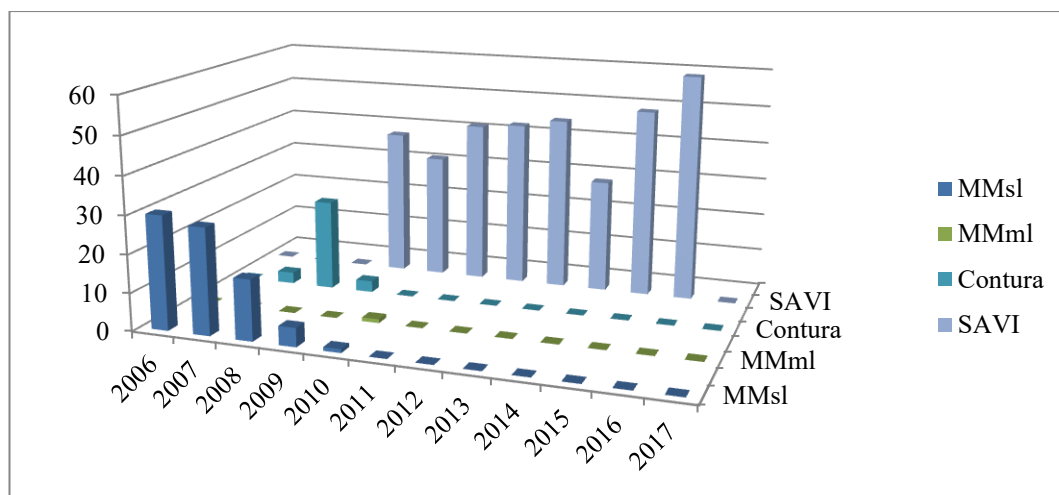


Figura 4. Dispozitivul SAVI a fost complet adoptat în anul 2009, și în momentul de față este unicul dispozitiv folosit în clinica noastră din 2011

Anul 2011 a marcat renunțarea completă la uzul clinic al dispozitivelor de tip monocateter și adopția completă a dispozitivelor de tip SAVI pentru toate pacientele tratate cu APBI. Această tendință este vizibilă și a rămas constantă în ultimii șapte ani de practică clinică și poate fi vizualizată în figura 4. Această evoluție este extrem de relevantă deoarece ea demonstrează faptul că folosirea dispozitivelor de tip SAVI a fost complet integrată în practica clinicii de chirurgie parteneră dar și în cea a clinicii noastre, în special datorită rezultatelor cosmetice pozitive și a performanțelor clinice, datorate unui design optim al dispozitivului care permite o mai bună optimizare dozimetrică și un grad ridicat de adaptabilitate la situații clinice dificile (distanța redusă între cavitatea lumpectomiei și peretele toracic/piele în cazurile pacientelor cu sâni de dimensiuni reduse sau a localizării nefavorabile a cavităților lumpectomiei).

Capitolul 5 – EVALUAREA DOZIMETRICĂ A DISPOZITIVULUI SAVI FOLOSIT ÎN IRADIAREA PARȚIALĂ ACCELERATĂ A TUMORILOR MAMARE

Dispozitivul SAVI este un aplicator multicateter fabricat de Cianna Medical, Aliso Viejo, CA, USA și aprobat pentru uz clinic în iulie 2006. Primele lucrări științifice care au analizat performanțele dozimetrice ale aplicatorului SAVI și au discutat despre folosirea lui în tratamentul cancerului de sân au fost publicate la începutul anului 2009 (Yashar *et al.*, 2009), iar primul studiu cu rezultate clinice la puțin timp după (Yashar *et. al.*, 2011). Clinica Texas Cancer Center, în care candidatul funcționează de la sfârșitul anului 2003, a

fost prima clinică din Texas, și una din primele clinici private din Statele Unite, care a adoptat pentru uz clinic acest aplicator, în noiembrie 2008.

O imagine a dispozitivului este disponibilă în Figura 5, prezentat în două poziții diferite: cu cateterele exterioare în extensie (post-insertție) și în colaps (pre-insertție). Dispozitivul SAVI este fabricat în 4 variante sau subtipuri diferite, prezentate în Figura 6.

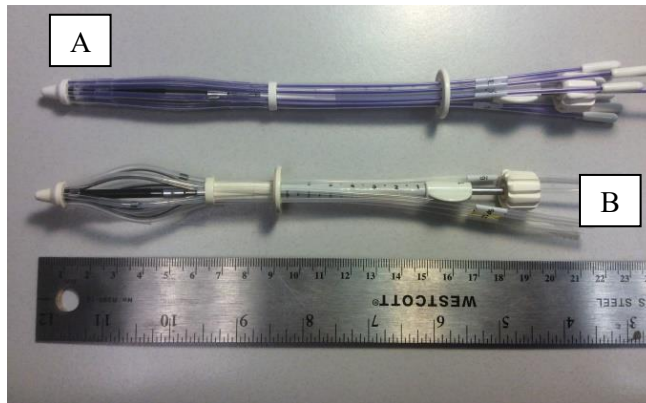


Figura 5. Aplicatorul SAVI: A) colapsat și B) în extensie

Avantajul major al folosirii aplicatorului SAVI este posibilitatea de optimizare a dozei pentru regiuni-țintă de morfologie complexă specific fiecărui caz în parte, prin folosirea de poziții multiple a sursei radioactive în diversele catetere ale aplicatorului, și minimizarea dozelor la organele de risc (perete toracic, plămân și piele).

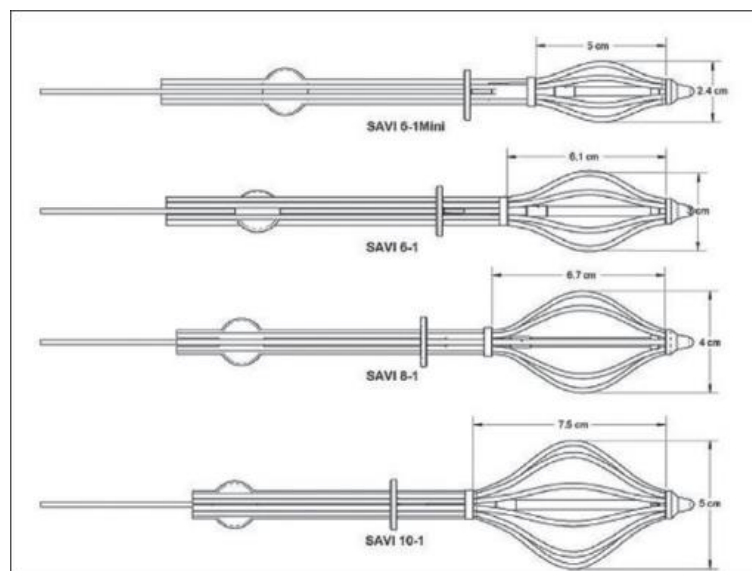


Figura 6. Cele 4 tipuri de aplicatori SAVI: 6-1Mini (sus), 6-1, 8-1 and 10-1

Criteriile de eligibilitate pentru implantul cu SAVI sunt cele standard acceptate în industria medicală americană în concordanță cu directivele Societății Americane de Brahiterapie (ABS) și a American Society of Breast Surgeons (ASBS). În principiu numai pacienții de peste 45 de ani, cu cancer de sân invaziv sau carcinom lobular in situ, stagiul 0, 1 sau 2, cu dimensiuni mai mici de 3 cm ale tumorii primare, fără ganglioni limfatici pozitivi, sunt incluși în protocol.

Pentru Evaluarea performanțelor dozimetrice ale celor 4 subtipuri de aplicatori SAVI descriși în secțiunea anterioară s-a folosit următorul echipament medical: un tomograf computerizat elicoidal GE LightSpeed și o stație de generare a planurilor de tratament Varian BrachyVision Treatment Planning System – Brachytherapy Planning Software (Version 13.6).

Metoda standard de evaluare și caracterizare dozimetrică a planurilor de tratament se face prin folosirea histogramelor doză-volum, conform mai multor publicații științifice axate pe brahiterapie mamară (Arthur *et al.*, 2003; Patel *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2012; Mooney *et al.*, 2015), ele permițând determinarea gradului de conformitate al implantului, reflectat direct în gradul de toxicitate al țesutului normal și al pielii. De aceea s-au folosit următorii parametri de prescriere, optimizare și raport al dozelor în acest studiu:

- ❖ Rx Dose – Doza prescrisă, exprimată în cGy.
- ❖ PTV – Volumul de Tratament Planificat. Acesta este volumul țintă de tratament (centimetri cubi).
- ❖ PTV_EVAL – Volumul de Tratament Planificat Ajustat. Acesta este volumul de tratament actual folosit pentru optimizare și evaluarea acoperirii dozimetrice (centimetri cubi).
- ❖ Curbă de Izodoză – O curbă geometrică care documentează grafic toate punctele ce primesc aceleași doză.
- ❖ DVH – O reprezentare grafică a distribuției frecvențelor cumulative doză-volum care sumarizează distribuția radiației în volumul de interes al pacientului, așa cum aceasta rezultă din planul de tratament propus.
- ❖ Coverage index (CI) - măsură a fracțiunii din volumul țintă care primește o doză egală sau mai mare decât doza prescrisă, i.e. V100, exprimat în procente.
- ❖ V100 - Volumul de țesut care primește cel puțin 100% din doza prescrisă, exprimat în centimetri cubi.
- ❖ V95 - Volumul de țesut care primește cel puțin 95% din doza prescrisă, exprimat în centimetri cubi.
- ❖ V90 - Volumul de țesut care primește cel puțin 90% din doza prescrisă, exprimat în centimetri cubi.

- ❖ D90 - Procentul din doza prescrisă depusă în 90% din PTV.
- ❖ V150 –Volumul de țesut care primește cel puțin 150% din doza prescrisă, exprimat în centimetri cubi.
- ❖ V200 –Volumul de țesut care primește cel puțin 200% din doza prescrisă, exprimat în centimetri cubi.
- ❖ Max Doză Skin (MSD) – Doza maximă la piele obținută din histograma doză-volum, exprimată în termeni absoluți (cGy) sau termeni relativi (ca procent din doza prescrisă).
- ❖ Max Chest-Wall/Rib Dose (MRD) – Doza maximă la perete toracic obținută din histograma doză-volum, exprimată în termeni absoluți (cGy) sau termeni relativi (ca procent din doza prescrisă).
- ❖ DHI –index de eterogeneitate a dozei - măsură a fracțiunii din volumul total țintă care primește o doză între 100% și 150% din doza prescrisă, exprimat în procente.

Generarea planurilor de tratament SAVI este de obicei mai de durată decât pentru aplicatorul MammoSite, dar nu este excesiv de lungă datorită standardizării planurilor și folosirii de „planuri-model” pentru fiecare dintre subtipurile de aplicator SAVI. Standardizarea și modelarea planurilor este un proces adoptat ulterior și de alți utilizatori (Dahl *et al.*, 2014), deoarece contribuie la reconstrucția precisă a cavității și a aplicatorilor. Cavitatea lumpectomiei este reconstruită de medicul oncolog, ea fiind structura de bază de la care se obțin toate celelalte structuri folosite în generarea și evaluarea planului de tratament.

Biblioteca de structuri a fost creată și folosită conform recomandărilor protocolului național NSABP B-39/Radiation Therapy Oncology Group 0413 și ea include: PTV, volum generat ca o extensie uniformă de un centimetru tridimensională a cavității lumpectomiei, din care se scade volumul cavității, PTV_EVAL, structură construită identic cu PTV, din care se sculpează o regiune de 5 cm de la suprafața pielii și suprafața peretelui toracic, precum și alte structuri sau organe (inima, peretele toracic, plămânul ipsilateral, suprafața pielii și aer/seroma).

Reconstrucția cavității și a aplicatorului se face plecând de la dimensiunile fizice specificate de producător (Figura 7).

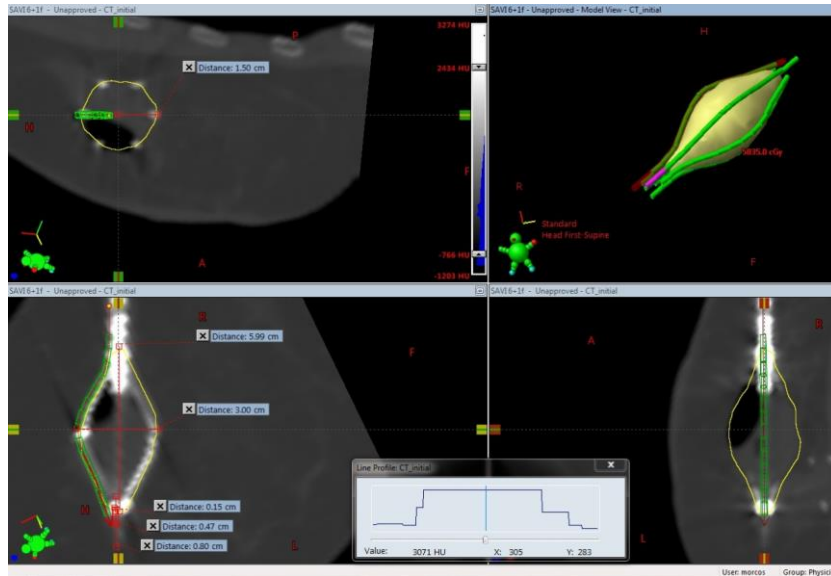


Figura 7. SAVI6+1 – aplicator și cavitate reconstruită

Doza fracționată standard este de 340 cGy la suprafața exterioară a PTV_EVAL. Doza totală a cursului de tratament integral este de 3.400 cGy, administrată în 10 fracțiuni, de două ori pe zi, fracțiunile din aceeași zi fiind separate de un intervalul de minim 6 ore. Criteriile de planning folosite sunt cele recomandate de Protocolul Național NSABP B-39/ RTOG 0413 pentru iradiere accelerată parțială a sânelui (APBI) și se referă la parametrii următori: D90, V100, V150, V200 și indici de conformalitate, Maximum Skin Dose (MSD), V100, V150, și V200.

Precursorii dispozitivului SAVI sunt cele două dispozitive tip balon, Mammosite și Contura, cel din urmă fiind un aplicator cu 5 catetere lansat clinic în ianuarie 2008 de către SenoRX . Acest aplicator a fost considerat o alternativă optimizată față de MammoSite, o soluție viabilă pentru cazurile care nu puteau fi tratate datorită distanței minime balon-țesut, asimetriei balonului sau gradului de conformație balon-țesut.

În această secțiune prezentăm evaluarea dozimetrică a ambelor dispozitive de tip balon comparate între ele, respectiv comparate cu dispozitivul SAVI, într-un studiu comparativ (Morcovescu *et al.*, 2009) menit să pună în evidență avantajele pe care le prezintă unul dintre aplicatorii de tip balon în raport cu celălalt, și respectiv avantajul utilizării dispozitivului hibrid SAVI în raport cu ambele dispozitive de tip balon.

Am luat în considerare 10 cazuri tratate anterior cu aplicatorul de tip balon Contura™. Planurile de tratament au fost concepute respectând normele protocolului RTOG 0413. Toate cele 5 canale ale aplicatorului a fost folosite (Figura 8).



Figura 8. Aplicatorul Balon Contura™, cu toate cele 5 catetere folosite

Planuri surogat au fost concepute pentru fiecare dintre cele 10 cazuri, folosind doar lumenul central al aplicatorului Contura pentru a obține a replică virtuală a aplicatorului MammoSite. Pentru fiecare pacient cele 3 planuri au fost apoi comparate și analizate din perspectivă dozimetrică, a desfășurării procesului de tratament și a controlului de calitate aferent. Aplicatorul SAVI a fost ales în primele două cazuri clinice tratate tocmai datorită volumului redus al cavităților lumpectomiei, de 9,6cc, respectiv 8,5cc. Aceste două cazuri au fost evaluate dozimetric și comparate cu planuri generate virtual pentru celelalte două dispozitive standard de tip balon, obținute prin inserția planului-model Contura în imaginea tomografică originală.

Studiul comparativ al aplicatoarelor de tip balon a demonstrat că aplicatorul Contura permite o acoperire dozimetrică mai bună a volumelor de interes/țintă atunci când s-a încercat concomitent limitarea dozei maxime la piele la 145% din doza de prescripție, datorită avantajului folosirii a 5 canale de acces. Au fost de asemenea evaluați indicii de acoperire pentru structurile PTV și PTV_EVAL, așa cum sunt ele definite în Protocolul RTOG 0413. Pentru Contura, indexul de acoperire este îmbunătățit cu 1,5–3,5% comparat cu MammoSite. S-a observat de asemenea o creștere cu 1,0-2,0 cc (V150), respectiv 0.1-1,0 cc (V200), a volumelor V150 și V200 pentru aplicatorul Contura, ambele aplicatoare menținând valorile acestor doi indici în limitele normale acceptate. Factorul limitativ cel

mai stringent în tipul de tratament APBI este parametrul MSD. Dacă aplicatorul Contura e capabil să determine o îmbunătățire a acoperirii dozimetrice, el permite de asemenea și o reducere cu 8,0-12,0% a parametrului MSD în comparație cu MammoSite. O monitorizare strictă și detaliată a poziționării balonului în timpul cursului de tratament este esențială deoarece pot surveni rotații al balonului. Per ansamblu, acoperirea dozimetrică a volumului țintă este mai bună pentru aplicatorul Contura, utilizarea lui oferind și avantajul unor valori reduse ale parametrului MSD, precum și o mai bună conformalitate dozimetrică.

Pentru cazurile în care s-a preferat utilizarea aplicatorului SAVI și nu cei de tip balon, s-au constatat următoarele: aplicatorul SAVI se pretează ușor la cavitățile lumpectomice mai mici de 10cc, deoarece acesta permite încărcarea diferențială a până la 7 catetere. Cazurile clinice dificile care în mod normal nu ar fi verificat criteriile impuse de protocolul NSABP B-39 au putut fi tratate fără compromisuri clinice și dozimetrice. În general studiile indică faptul că toate aplicatoarele, SAVI sau tip balon, se conformează normelor specificate în acest protocol (Scanderbeg *et al.*, 2009; Sehgal *et al.*, 2011). Acoperirea suprafeței de izodoză de 95% e similară în toate trei situațiile, cu valori cuprinse în intervalul 96,5% – 99,8%. Diferența majoră se constată în cazul parametrilor de MSD și MRD, în special când distanța cavitate-piele este între 1 - 3 mm.

Tabel 2. Date comparative Contura, MM and SAVI6-1mini

#	Applicator type	V100 (cc)	V95 (%)	V90 (%)	V150 (cc)	V200 (cc)	DHI	Max skin dose (%)	Max CW dose (%)	PTV volume (cc)	Min Skin Distance (mm)
1	miniSAVI	47,2	98,6	99,6	27,4	17,1	0,419	72,5	170,3	48,92	13,9
	MM1dw	73,3	96,5	98,3	25,1	5,1	0,658	147,2	355,7	82,0	
	Contura	77,0	99,1	99,8	28,7	7,8	0,627	143,0	325,3		
2	miniSAVI	24,8	97,0	98,7	16,0	10,2	0,355	105,7	163,9	26,3	1,3
	MM1dw	78,4	98,4	99,0	30,0	8,2	0,617	582,7	323,1	82,0	
	Contura	79,4	99,3	99,6	31,6	9,5	0,602	592,8	280,1		

Aplicatoarele de tip balon nu se pretează pentru volume mai mici de 15cc, fără a cauza discomfort extrem pacientei, suprasolicitare a pielii, și incidența unor doze

prohibitive la piele, de pînă la 600% din doza prescrisă. Evaluarea realistă a dozelor la piele prin tehnici de reconstrucție a suprafeței pielii estimează dozele la piele la 244.3% (MM), respectiv 249.4 % (Contura) (vezi Tabel 2, mai sus).

Datorită dimensiunilor cavității lumpectomice pentru cazurile de SAVI6-1mini, raportul volumetric V150/V100 tinde să depășească valoarea de 0.5, ceea ce indică faptul că este necesară o reevaluare a criteriilor de acceptanță impuse de protocolul NSABP B-39 pentru parametrul DHI și a relevanței lui pentru cazurile de APBI cu volume mici de cavități lumpectomice. Aplicatorii de tip balon se pretează pentru o plajă largă de situații clinice dar nu pentru cazurile în care volumele lumpectomice sunt mai mici de 15cc. Designul acestui aplicator permite optimizarea optimă a dozei, o acoperire excelentă a volumului de PTV, și valori acceptabile ale dozei la piele. Studiul nostru indică faptul că dispozitivele SAVI sunt singura soluție viabilă pentru cazurile clinice în care pacienta se prezintă cu cavitare lumpectomică mică și distanță redusă la piele, ele permițând o acoperire excelentă a volumului țintă, cu reacții la piele și efecte secundare minimale.

CAPITOLUL 6 STUDIU DETALIAT DE ANALIZĂ DOZIMETRICĂ A DISPOZITIVULUI SAVI

Odată cu dezvoltarea și adoptarea diferitelor tehnologii brahiterapeutice concepute specific pentru tratamentul cancerului mamar, un alt aspect important și fundamental pentru implementarea cu succes a unui program de tratament cu tehnici APBI este punerea bazelor unui program riguros de control al calității (Wazer *et al.*, 2006), care să permită evaluarea și monitorizarea precisă a parametrilor dozimetrici specifici impuși de Protocolul NSABP B-39/RTOG 0413, adică a acoperirii volumului țintă și a dozelor de toleranță la organele de risc de risc, și atunci când planurile de tratament sunt evaluate și prin algoritmi moderni de calcul a dozelor, precum Acuros sau MC (Graf *et al.*, 2011).

Studiile noastre preliminare (Morcovescu *et al.*, 2009; Morcovescu & Morton, 2009) indică faptul că performanța dozimetrică a aplicatoarelor SAVI este superioară față de cea a celor de tip balon, motiv pentru care am efectuat o analiză și caracterizare dozimetrică detaliată a tuturor subtipurilor aplicatorului hibrid SAVI.

Partea cea mai importantă a studiului nostru constă în analiza dozimetrică detaliată a planurilor de tratament dintr-o bază de date clinice de mari dimensiuni, colectată pentru toate cele 4 dimensiuni diferite ale aplicatorului SAVI (SAVI6-1mini, SAVI6-1, SAVI8-1

and SAVI10-1). Baza de date clinice folosită provine din două surse: 1) o bază de date de mari dimensiuni, multi-instituțională, care a permis analiza dozimetrică detaliată a tuturor subtipurilor de SAVI, și 2) o bază de date mono-instituțională, pentru pacienți implantați în clinica noastră, Texas Cancer Center, cu aplicatorul SAVI6-1mini. Numărul total de pacienți incluși în baza de date globală se ridică la 817, cu date provenite de la 14 instituții participante (universități sau clinici private din SUA) care au contribuit individual cu date dozimetrice pentru toate tipurile de aplicator SAVI. Pentru studiul mono-instituțional, s-au accesat planurile de tratament a 121 de paciente tratate într-un interval de 5 ani, între anii 2009-2014.

Parametrii dozimetrici raportați în acest studiu includ: volumul cavității lumpectomiei, volumele regiunilor de tratament de interes (PTV_EVAL), V90(%), V95(%), V100(%), V150(cc), V200(cc), distanța la piele (SB - distanța minimă dintre cavitatea lumpectomiei și piele), distanța la peretele toracic (RB) și la plămânul ipsilateral, dozele maxime la structurile critice, de risc (piele - MSD, perete toracic - MRD). Au fost evaluați de asemenea și indicii de conformalitate (CI), care sunt indicatori ai ponderii volumelor de țesut-invaginație și aer. Datele sunt prezentate în tabele Tabel 3 până la Tabel 29. Criteriile dozimetrice de acoperire impuse pentru studiul nostru au fost următoarele: V90>90%, V150<50 cm³, V200<20 cm³. Toată baza de date, atât cea multinstituțională cât și cea monoinstituțională a fost stratificată și prezentată pe intervale de 5mm a distanței minime la piele, pentru diferențierea clară între cazurile cu reducere neglijabilă și majoră a volumului PTV.

Am evaluat și raportat și volumele cavităților lumpectomice, ale PTV și ale PTV_EVAL, și evaluat reducția de volum, folosit următoarea ecuație de calcul:

$$PTV\text{-}VR (\%) = (PTV \text{ volum} - PTV_EVAL \text{ volum}) / PTV \text{ volum} \quad (6.1)$$

Formalismul Task Group TG43 a fost folosit în toate calculele dozimetrice ale studiului multi-instituțional. În cazul studiului mono-instituțional al aplicatorului SAVI6-1mini, s-au raportat valori obținute prin aplicarea a două formalisme, TG43 și ACUROS.

TG43	V90	V95	V100	V150	V200	V cav	V PTV	V PTVe	Max Skin D	Min Skin	Max CW D	Min CW
	%	%	%	cc	cc	cc	cc	cc	cGy	mm	cGy	mm
n =	762.0	637.0	768.0	665.0	758.0	514.0	532.0	693.0	687.0	470.0	419.0	317.0
MEAN	96,5	93,7	89,9	28,6	14,0	28,7	90,9	66,9	2884,3	12,1	2565,0	15,8
MEDIAN	97,5	94,8	90,9	26,7	13,8	24,6	78,8	62,0	2954,0	10,0	2620,0	13,0
MINIMUM	75,2	70,9	65,7	8,2	3,7	2,8	14,6	14,2	120,0	0,5	217,6	0,0
MAXIMUM	100,0	100,0	100,0	70,1	38,7	78,4	202,8	160,1	7854,0	76,4	6730,0	93,5
STANDARD DEV	3,2	4,5	5,7	9,1	4,1	18,0	39,5	24,7	942,8	9,5	1152,5	13,8

Tabel 3. Date globale, toți aplicatorii SAVI (sus)

Tabel 4. Date sortate, aplicatorul SAVI10-1 (jos)

TG43	V90	V95	V100	V150	V200	V cav	V PTV	V PTVe	Max Skin D	Min Skin	Max CW D	Min CW
	%	%	%	cc	cc	cc	cc	cc	cGy	mm	cGy	mm
n =	115.0	80.0	123.0	82.0	109.0	96.0	89.0	101.0	103.0	84.0	81.0	68.0
MEAN	97,0	94,6	90,7	41,7	17,5	57,6	148,3	105,5	2786,3	12,9	2538,0	15,8
MEDIAN	97,8	95,2	91,1	42,4	17,6	58,6	155,0	107,6	2850,0	10,4	2689,4	13,2
MINIMUM	90,3	82,8	75,6	19,2	6,3	29,4	49,7	49,7	500,0	1,0	250,0	1,0
MAXIMUM	100,0	100,0	99,3	70,1	36,5	78,3	202,8	160,1	6543,0	50,0	4284,0	93,5
STANDARD DEV	2,6	3,8	4,8	6,9	3,8	9,4	31,8	18,1	886,0	10,7	979,7	15,1

ACUROS	V90	V95	V100	V150	V200	V air/seroma	V invag	VR	Ipsi Lung d	Max Skin D	Max CW D
	%	%	%	cc	cc	cc	cc	cc	mm	cGy	cGy
n =	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
MEAN	99,68	98,93	97,18	26,70	15,33	6,40	0,00	0,00	20,53	1218,0	2508,5
MEDIAN	99,65	98,90	97,30	27,20	15,75	4,15	0,00	0,00	21,25	1117,0	2251,5
MINIMUM	99,50	98,50	96,00	23,80	13,30	1,30	0,00	0,00	11,40	918,0	1409,0
MAXIMUM	99,90	99,40	98,10	28,60	16,50	16,00	0,00	0,02	28,20	1720,0	4122,0
STANDARD DEV	0,17	0,40	0,87	2,23	1,47	6,89	0,00	0,01	6,92	357,8	1146,8

Tabel 5. Date SAVImini, SD>25mm ACUROS (sus)

Tabel 6. Dozimetrie stratificată pe interval de 5mm SD (jos)

Skin Distance	# patients	Max Skin Dose (Gy)		PTV reduction (%)	CW Dose (Gy)	
		TG43	Acuros		TG43	Acuros
< 5	13	35,94	33,71	37,0±12,0	32,9±19,5	32,2±20,6
5 < s.d. <10	20	33,25	31,77	17,0±8,0	35,2±15,3	34,0±16,1
10<s.d.<15	20	31,1	30,6	4,0±7,0	31,6±19,7	31,0±20,7
15<s.d.<20	8	26,66	25,43	6,0±16,0	28,0±16,0	26,9±15,4
20<s.d<25	7	18,87	18	0,0±1,0	32,3±13,5	31,4±13,4
s.d > 25	4	18,16	17,2	0,0±1,0	25,1±11,5	24,4±8,8

Tabel 7. Date centralizate SAVImini (TG43 and ACUROS) – studiu mono-instituțional

Skin Distance mm	# patients	Max Skin Dose (Gy)		PTV_EVAL			Țesut Normal		PTV reduction† (%)	CW Dose (Gy)	
		TG43	Acuros	V90(%)	V95(%)	V100(%)	V150(cc)	V200(cc)		TG43	Acuros
< 5	13	35,94	33,71	95,3±2,8	92,9±3,5	90,0±4,1	17,5±3,8	10,0±1,8	37,0±12,0	32,9±19,5	32,2±20,6
5 <SB<10	20	33,25	31,77	97,6±1,2	95,9±1,4	93,3±1,9	23,6±2,9	13,7±2,0	17,0±8,0	35,2±15,3	34,0±16,1
10<SB<15	20	31,1	30,6	98,8±1,8	97,6±2,5	95,3±3,2	27,0±3,0	15,9±2,2	4,0±7,0	31,6±19,7	31,0±20,7
15<SB<20	8	26,66	25,43	99,8±0,2	98,8±0,8	96,6±1,8	27,8±1,5	15,5±1,3	6,0±16,0	28,0±16,0	26,9±15,4
20<SB<25	7	18,87	18	98,9±1,9	97,8±3,7	95,7±6,0	27,0±4,3	15,2±2,9	0,0±1,0	32,3±13,5	31,4±13,4
SB>25	4	18,16	17,2	99,7±0,2	98,9±0,4	97,2±0,9	27,3±2,4	15,6±1,6	0,0±1,0	25,1±11,5	24,4±8,8

Tabelul 3 până la Tabelul 7 sunt tabele mostră care prezintă atât date ale studiului multi-instituțional cât și mono-instituțional. Datele au fost stratificate pe intervale de 5mm ale distanței la piele. Criteriile dozimetrice de acoperire impuse au fost $V_{90}>90\%$, $V_{150}<50\text{ cm}^3$, $V_{200}<20\text{ cm}^3$, dar și alte criterii au fost impuse pentru limitarea dozei la piele la 100% din doza de prescripție. Pentru studiul multi instituțional al tuturor tipurilor de aplicatoare SAVI s-au obținut următoarele rezultate:

- 1) Volumele cavităților lumpectomice au fost în medie de la $10,5\pm 3,3\text{ cm}^3$ pentru aplicatorul 6-1SAVImini, până la $57,6\pm 9,4\text{ cm}^3$ pentru cel mai mare aplicator, 10-1SAVI.
- 2) Volumele PTV_EVAL au fost în medie de la $45,1\pm 9,3\text{ cm}^3$ pentru cel mai mic aplicator, până la $105,5\pm 18,1\text{ cm}^3$ pentru 10-1SAVI. Valorile medii pentru V_{90} au fost de $96,5\pm 13,2\%$ din volumul PTV_EVAL, pentru toată gama de aplicatori, ele respectând normele impuse de protocolul NSABP B-39/RTOG 0413. V_{95} a fost în medie de $93,7\pm 4,5\%$ și V_{100} a fost în medie de $89,9\pm 5,7\%$. V_{150} a fost în medie de $23,2\pm 5,7\text{ cm}^3$ pentru SAVI6-1mini, și $41,7\pm 6,9\text{ cm}^3$ pentru 10-1SAVI. Valorile medii pentru V_{200} au variat între $12,5\pm 3,0\text{ cm}^3$ pentru SAVI6-1mini și $17,5\pm 3,8\text{ cm}^3$ pentru 10-1SAVI.
- 3) Valoarea medie, mediană, maximă, minimă și deviația standard pentru V_{90} , V_{95} , V_{100} , V_{150} și V_{200} sunt raportate în Tabelul 8. Date similare pentru Volumele Cavității, PTV, și PTV_Eval sunt raportate în Tabelul 9.
- 4) Separația piele-cavitate SD a înregistrat valori diferite, pe o plajă largă de 460 de valori diferite ($n=460$), variind de la 0,5 mm la 76,4 mm ($12,1 \pm 9,5\text{mm}$). În funcție de distanța la piele a SAVI pacientele pot fi grupate astfel: $\leq 3\text{ mm}$ (9,4%), 3-5 mm (13,2%), 5-7 mm (10,9%), $>7\text{ mm}$ (66,6%). Valoarea medie raportată pentru distanța la piele, SB, este de 12,1 mm, dar fiecare dintre subtipurile SAVI a fost folosit pentru cazuri unde SkinD $\leq 3,0\text{ mm}$ (44, total).
- 5) Doza maximă la piele, MSD, ($n=687$) a fost în medie de $85\%\pm 28\%$ din doza de prescripție (medie \pm SD). De la cel mai mic la cel mai mare aplicator SAVI, valorile au fost: $82\%\pm 26\%$, $84\%\pm 24\%$, $87\%\pm 29\%$, $84\%\pm 28\%$.
- 6) Distanța la perete toracic, RB, a variat mult ($n=317$), de la 0,0 mm la 93,5 mm ($15,8 \pm 13,8\text{mm}$), și a fost similară indiferent de model. Per ansamblu, valoarea medie raportată a dozei maxime la perete toracic a fost de $75\% \pm 34\%$ din doza prescrisă.

Tabel 8. Baza de date multi-instituțională, toți aplicatorii SAVI – valori ale V90, V95, V100, V150 and V200 of PTV_EVAL

Parametru	V90	V95	V100	V150	V200
(units)	%	%	%	cc	cc
MEAN	96,5	93,7	89,9	28,6	14,0
MEDIAN	97,5	94,8	90,9	26,7	13,8
MINIMUM	75,2	70,9	65,7	8,2	3,7
MAXIMUM	100,0	100,0	100,0	70,1	38,7
SD	3,2	4,5	5,7	9,1	4,1

Tabel 9. Baza de date multi-instituțională, toți aplicatorii SAVI – valori ale volumelor Cavitare, PTV, and PTV_Eval

Parametru	V(cavity)	V(PTV)	V(PTV_Eval)
(units)	cc	cc	cc
MEAN	28,7	90,9	66,9
MEDIAN	24,6	78,8	62,0
MINIMUM	2,8	14,6	14,2
MAXIMUM	78,4	202,8	160,1

Pentru studiul mono-instituțional al aplicatorului SAVI6-1mini, pentru valorile calculate cu formalismul standard TG43, s-au obținut următoarele rezultate:

- 1) Volumele cavităților lumpectomice au fost în medie de la $8,3 \pm 0,9 \text{ cm}^3$ pentru aplicatorul 6-1SAVImini (Morcovescu *et. al*, 2009).
- 2) Valorile medii ale volumelor PTV_EVAL and PTV au fost de $43,2 \pm 9,0 \text{ cm}^3$ și respectiv $49,5 \pm 3,8 \text{ cm}^3$. Valoarea medie a V90 a fost de $98,5 \pm 1,9\%$ din volumul PTV_EVAL, ea respectând normele impuse de protocolul NSABP B-39/RTOG 0413. Valoarea medie a V95 a fost de $97,4 \pm 2,8\%$ și respectiv de $95,3 \pm 3,4\%$ pentru V100. Valoarea medie a V150 a fost de $24,4 \pm 4,7 \text{ cm}^3$, respectiv de $14,1 \pm 2,9 \text{ cm}^3$ pentru V200.
- 3) Reducția volumului de PTV a ajuns până la valori de $37,0 \pm 12,0\%$ în cazurile unde distanța la piele (SB) a fost $< 5 \text{ mm}$, mai ales în cazurile cu distanțe

redușe la peretele toracic (RB). Combinația aceasta pot rezulta în reduceri drastice ale valorilor indicilor de conformalitate (CI) pentru PTV_EVAL, până la 61,1%, vizibile în prezența acumulărilor de aer/seroma limitrofe cavității. Totuși, per ansamblu, valorile medii ale CI au fost de 96,6±5,7 %.

- 4) Structura PTV_EVAL este obținută prin substrația unor regiuni de tranziție de 5mm între piele și peretele toracic din structura PTV. Valorile medii ale volumului redus al PTV, PTV_{VR}, au fost de 13,0±16,0% din PTV, cu valori extreme între 0,0% (PTV intact) și 59,0% (când SB and RB au fost < 5mm).
- 5) Un număr de (13) paciente au prezentat un (SB) <5 mm. Pentru aceste planuri, valoarea V90 (n=13) a fost de 96,1±2,8% (medie±deviație standard). Valorile distanțelor (RB) au variat considerabil, în intervalul 0,3 mm - 61,0 mm (15,2±11,7 mm). Doza maximă la peretele toracic, pentru întreg eșantionul de date, a fost în medie de 94,5±49,5% din doza prescrisă. Rezultatele dozimetrice prezentate într-un studiu recent (**Morcovescu et al.**, 2014), ce include 121 pacienți, sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabel 10. Dozimetrie stratificată pe intervale/incremente SB de 5mm

Skin Bridge (mm)	# Patients	Max Skin Dose (Gy)	V90 (%)	V200 (cm ³)	PTV _{VR} (%)
< 5	16	35,94	96,3±2,3	10,1±1,7	36,0±12,0
5 <SB <10	34	33,25	98,4±1,2	13,4±1,7	16,0±7,0
10 <SB <15	31	31,78	99,3±1,2	16,0±1,9	3,0±6,0
15 <SB <20	14	26,66	99,9±0,2	15,7±2,2	4,0±12,0
20 <SB <25	16	18,87	99,6±2,5	15,6±2,1	1,0±3,0
SB > 25	10	18,16	99,6±0,4	16,4±2,3	0,0±1,0

- 6) Valorile volumelor de supradoză sau „hotspots”, V150 au fost în medie de 24,4±4,7 cm³, respectiv 14,1±2,9 cm³ pentru V200. Valoarea medie a distanței minime la piele este de 13.5 mm, cu valoarea cea mică la 1mm. Valoarea medie a dozei maxime la piele (MSD) a fost de 72,8% din doza prescrisă. Valoarea medie a distanței RB a fost de 15,2 mm, cea mai mică separație fiind de 0,3mm, iar media MRD a fost de 90,5% din doza de prescripție.
- 7) Amplitudinea reduției de volum PTV, PTV-VR, a înregistrat valori maxime pentru cazurile cu distanțe SD reduse, datorită reducerii drastice a volumului PTV_EVAL în comparație cu cel al PTV. Chiar și în aceste cazuri extreme,

acoperirea dozimetrică a volumului țintă a fost excelentă, cu valori medii ale V90 de 96,3%.

- 8) Valoarea medie, mediană, maximă, minimă și deviația standard pentru V90, V95, V100, V150 și V200 sunt raportate în Tabelul 11. Date similare pentru Volumele Cavității, PTV, și PTV_EVAL sunt raportate în Tabelul 12.

Tabel 11. Rezultate studiu mono-instituțional, pentru SAVI6-1mini – valorile V90, V95, V100, V150 și V200 pentru PTV_EVAL

Parametru	V90	V95	V100	V150	V200
(units)	%	%	%	cc	cc
MEAN	98,0	96,5	94,1	24,4	14,1
MEDIAN	98,9	97,1	94,6	25,9	14,7
MINIMUM	89,9	86,3	82,2	10,9	6,5
MAXIMUM	100,0	100,0	99,7	31,3	20,0
SD	2,3	3,1	3,9	4,7	2,9

Tabel 12. Rezultate studiu mono-instituțional, pentru SAVI6-1mini – valori pentru volumele Cavitare, PTV, și PTV_Eval

Parametru	V(cavity)	V(PTV)	V(PTV_Eval)
(units)	cc	cc	cc
MEAN	8,3	49,5	43,2
MEDIAN	8,3	49,6	47,1
MINIMUM	6,2	25,7	14,2
MAXIMUM	10,4	57,9	53,9
SD	0,9	3,8	9,0

Diferența între volumul PTV și PTV_EVAL a fost maximă pentru cazurile în care SB < 5mm (37,0±12,0), dar toate planurile s-au încadrat în criteriul acceptanță impus. Când reducția PTV a fost mai mică, de 17,0±8,0% (5mm<s.d.<10mm), și respectiv 4,0±7,0 (10mm<s.d.<15mm) s-a observat o mai bună conformitate dozimetrică și reducere a dozilor maxime la organele de risc.

Pentru studiul mono-instituțional al aplicatorului de tip SAVI6-1mini pentru care s-a utilizat algoritmul de calcul Acuros (**Morcovescu et. al., 2012**) s-au obținut următoarele rezultate:

- 1) Valorile medii ale V90 au fost de $98,0 \pm 2,3\%$ din volumul PTV_EVAL, $96,5 \pm 3,1\%$ pentru V95 și $94,1 \pm 3,9\%$ pentru V100. Valorile medii ale V150 au fost de $23,9 \pm 5,4 \text{ cm}^3$, respectiv $13,8 \pm 2,8 \text{ cm}^3$ pentru V200. Aceste valori nu sunt considerabil dar sunt evident mai mici decât cele obținute prin utilizarea protocolului TG43 la calcularea coeficientului de acoperire a PTV_EVAL.
- 2) Valoarea medie a dozei maxime la piele MSD pentru pacienții la care distanța SB a fost mai mică de 5mm este de $91,7 \pm 5,2\%$.
- 3) Valoarea medie a dozei maxime la peretele toracic MRD a fost de $92,0\% \pm 1,3\%$ din doza prescrisă.

Rezultatele dozimetrice stratificate pe intervale de 5 mm a distanței cavitate-piele, pentru toți cei 72 de pacienți din baza de date, sunt centralizate în Tabelul 13.

Tabel 13. Dozimetrie stratificată pe intervale/incremente SB de 5mm

Skin Bridge (mm)	# Patients	Max Skin Dose (Gy)	V90 (%)	V200 (cm ³)	Max CW Dose (Gy)
< 5	13	33,71	$95,3 \pm 2,8$	$9,9 \pm 2,0$	$32,2 \pm 20,6$
5 <SB <10	20	31,77	$97,6 \pm 1,2$	$13,2 \pm 2,0$	$34,0 \pm 16,1$
10 <SB <15	20	30,6	$98,8 \pm 1,8$	$15,4 \pm 2,0$	$31,0 \pm 20,7$
15 <SB <20	8	25,43	$99,8 \pm 0,2$	$15,5 \pm 1,3$	$26,9 \pm 15,4$
20 <SB <25	7	18	$98,9 \pm 2,5$	$14,9 \pm 2,7$	$31,4 \pm 13,4$
SB > 25	4	17,2	$99,7 \pm 0,2$	$15,3 \pm 1,5$	$24,4 \pm 8,8$

Rezultatele raportate în acest studiu multi- și mono-instituțional indică foarte clar faptul că toate subtipurile de aplicatoare SAVI permit obținerea unei acoperiri excelente a volumului PTV_EVAL, în toate situațiile clinice întâlnite. Acest lucru a fost posibil în condițiile în care în același timp dozele maxime la piele și peretele toracic au fost menținute sub valorile impuse de Protocolul NSABP Protocol B-39/RTOG 0413. Tocmai datorită versatilității sale în modelarea norului de doză și a formei cavității în care este amplasat, aplicatorul SAVI6-1mini a fost folosit cu succes, în premieră mondială, și în tratarea unui caz atipic, pentru tratamentul regiunii distale a unui vagin stenotic, extrem de obturat (**Morcovescu et al., 2016**), care nu a permis inserția unui aplicator cilindric vaginal.

Studiul celui mai mic dintre aplicatoare, SAVI6-1mini, indică faptul că acesta poate fi utilizat în mod eficient în toate situațiile clinice în care există limitări stringente impuse de proximitatea cavității lumpectomiei de piele sau de peretele toracic. Folosirea lui a permis evitarea supradozării pielii și concomitent obținerea indicilor de acoperire doriți a volumului de PTV chiar și în situațiile în care $SB < 5$ mm.

Un alt studiu dozimetric la care candidatul este coautor (Reiff *et al.*, 2013), efectuat pe un total de 108 aplicatoare SAVI de toate subtipurile, folosite în cazuri clinice în care distanța de la aplicator/cavitate la piele sau peretele toracic era mai mică de 7 mm indică faptul că dozele la toate organele de risc se încadrează în toate situațiile clinice întâlnite în limitele normale recomandate de protocoalele naționale adoptate în USA sau stabilite prin reglementări ale forurilor acreditate (Smith *et al.* 2009).

Aplicatorul hibrid volumetric ajustabil SAVI6-1mini este și se dovedește o excelentă soluție pentru tratamentul în regim accelerat și hipofracționat al tumorilor de sân pentru care distanța la piele sau peretele toracic este mult redusă, și pentru cazurile care nu pot fi abordate folosind aplicatori similari APBI de tip balon. Rezultatele dozimetrice obținute cu formalismul Acuros indică o degradare a indicelui de acoperire V90 a volumului PTV_EVAL în medie cu 0,5%, demonstrând în același timp că folosirea formalismului standard TG43 rezultă în supraestimarea dozelor la piele și peretele toracic, cu doze medii de 4,1% la piele și 2,6% la torace. Aceste rezultate sunt confirmate de studii recente asupra impactului pe care corecțiile de eterogenitate îl au în generarea planurilor de brahiterapie, toate indicând efecte minime asupra valorilor medii ale indicilor de acoperire a PTV și a dozelor maxime, de obicei în intervalul de 2% până la 4% (Loupot *et al.*, 2014; Slessinger *et al.*, 2012), dar uneori de 5% până la 10% (Zhang *et al.*, 2012; Likhacheva *et al.*, 2016; Thrower *et al.*, 2016), în funcție de plasamentul aplicatorului și corecțiile de eterogeneitate considerate.

CAPITOLUL 7 EVALUARE PROCEDURALĂ A UNUI PROGRAM CLINIC DE CONTROL DE CALITATE PENTRU DISPOZITIVUL SAVI

Datorită complexității întregului proces de tratament pentru cazurile de APBI și pentru alte proceduri de brahiterapie în general, se impune în mod fundamental conceperea unui program de control de calitate detaliat, așa cum s-a făcut deja pentru alte proceduri de brahiterapie (Brown *et al.* 2016) dar și specific pentru APBI (Cui *et al.*, 2011; Chilukuri, 2016), care abordează toate etapele tipice ale acestui proces într-un departament de

radioterapie: 1) controlul de calitate (QA) al cavității și procesului de reconstrucție și localizare a aplicatorului, 2) controlul de calitate al planului de tratament, 3) controlul de calitate din timpul tratamentului, și 4) cel post-tratament. Toate acestea sunt discutate în succesiune, subliniind practicile standard, respectiv măsurile originale și inedite pe care le-am inclus în construirea unui program de QA adaptat acestor tipuri de tratamente APBI, încorporând experiența noastră clinică cu acest aplicator în descrierea detaliată a unui program de QA capabil să prevină și să facă față și situațiilor clinice mai rar întâlnite. Un număr de studii retrospective recente (Iftimia *et al.*, 2015; Shah *et al.*, 2016; Pinn-Bingham *et al.*, 2011) indică foarte clar varietatea factorilor clinici și a situațiilor care pot avea un impact major în rezultatul clinic al tratamentelor de brahiterapie cu rate de doze înalte, ele discutând toate etapele unui program de control de calitate pre- și post-tratament și subliniind importanța lui în cazul tratamentelor de brahiterapie pentru cancerul de sân (Kyriacou, 2016; Pinder *et al.*, 2016).

Implementarea unui program de control de calitate detaliat pentru tratamentul de brahiterapie este obligatoriu și reglementat de instituțiile de control de stat și federale (Kutcher *et al.*, 1995), eficientizarea lui fiind vitală pentru administrarea cu succes a tratamentelor de brahiterapie (Wazer *et al.*, 2006). Mai multe studii efectuate pe aplicatori de brahiterapie pentru sân pun în lumina varietatea situațiilor clinice ce necesită o atenție specială: augmentarea mamară (Akhtari *et al.*, 2015; Bloom *et al.*, 2011), dislocarea, translația sau rotația interfracțională a aplicatorilor (Chandrasekara *et al.*, 2015; **Morcovescu** *et al.*, 2011; Park *et al.*, 2011; Hyvarinen *et al.*, 2014), prezența pungilor compacte sau în cluster de aer sau fluid (Harmon *et al.*, 2013). Toate aceste studii indică impactul pe care acești factori pot să-l aibă asupra rezultatului final al acestui tip de tratamente și subliniază importanța implementării unui program de control de calitate atent conceput.

Etapa de imagistică a procesului este vitală în generarea planurilor de tratament. În clinica noastră un pacient este în mod normal programat pentru o ședință de tomografiere la minim 24 de ore după operația chirurgicală de implant, pentru a permite o conformalitate adecvată a țesutului în jurul dispozitivului SAVI (Liu *et al.*, 2012). În timpul achiziționării imaginilor de CT inițiale cu un tomograf GE Lightspeed (GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin), se achiziționează două imagini de tip scout, una anterioară și una laterală. Pentru a asigura o calitate înaltă a reconstrucției de imagini, se scanează cu felii de 2,5 mm, acoperind o regiune care se extinde minim 5 cm inferior și

superior cavității în care este amplasat aplicatorul. În general numărul total de felii tomografice transversale achiziționate este de 60-70. Se folosește o tehnică de apnee respiratorie în timpul examenului de tomografiere sau, în cazurile în care pacienții au dificultăți în a-și ține respirația, sunt instruiți să respire superficial în timpul efectuării CT-ului, pentru a minimiza artefactele de respirație.

Deoarece aplicatoarele SAVI au din construcție markeri amplasați pe cateterul cu număr par, este simplificată astfel identificarea cateterelor 2, 4, și 6 în imaginea tomografică. Se măsoară distanțele dintre cei trei markeri în imaginea de scout anterioară sau laterală, așa cum este indicat în Figura 9, urmând ca aceste distanțe să fie monitorizate pe întreaga durată a tratamentului, înaintea fiecărei fracțiuni.

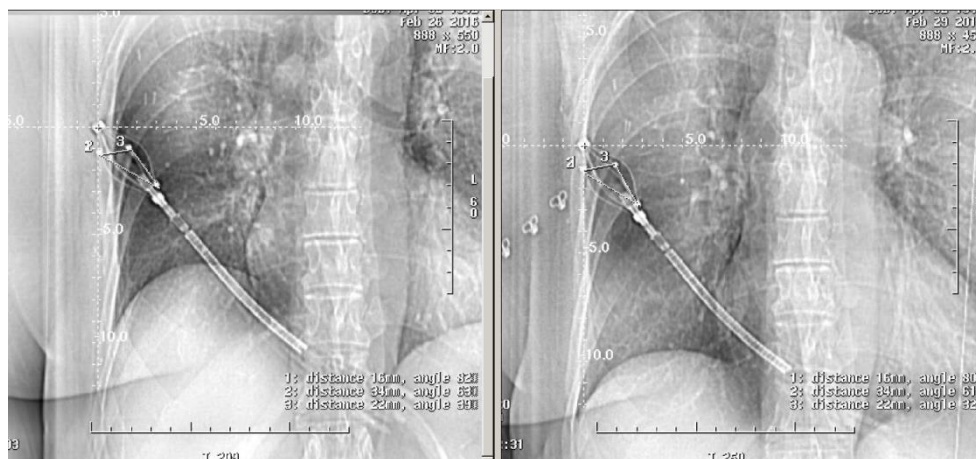


Figura 9. Analiză și monitorizare pre-fracțională a implantului: CT scout fracțional (dreapta) comparat cu CT scout de referință (imaginea stângă)

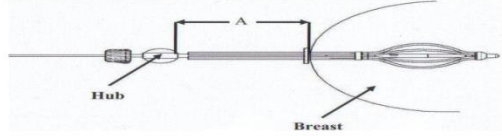

O formă tipizată, concepută în clinica noastră, “**SAVI daily CT checks and measurements**” (prezentată în Figura 10), este folosită pentru a documenta și înregistra parametrii de poziție relevanți din imaginea tomografică inițială, deveniți parametrii de referință, și din toate imaginile de tomograf ulterioare, achiziționate înaintea fiecărei fracțiuni de tratament.

Radiation ONCOLOGY Department

SAVI DAILY CT CHECKS AND MEASUREMENTS

Patient Name: _____; Patient ID: _____; Left / Right BREAST;

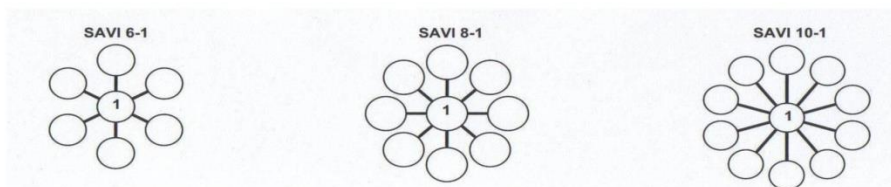
SAVI applicator type: _____; Catheter Exits: Medial / Lateral; # of CT slices above / below SAVI: _____

MEASUREMENTS	PLAN	DAY 1		DAY 2		DAY 3		DAY 4		DAY 5	
		Fx. 01	Fx. 02	Fx. 03	Fx. 04	Fx. 05	Fx. 06	Fx. 07	Fx. 08	Fx. 09	Fx. 10
Long axis length (mm)											
M2 – M4 Marker Distance (mm)											
M2 – M6 Marker Distance (mm)											
Max Expansion (mm)											
Min. SAVI – chest wall distance (mm)											
Min. SAVI – skin distance (mm)											
CT TECH											
PHYSICIAN											
DATE											
Catheter Measurements									 Position of skin-cath marker		
NOTES											

NOTE: Measurements will be performed for each CT set of images related and taken prior to individual SAVI HDR treatment fractions. It is recommended that the same person - the CT Tech - perform all the measurements. The PHYSICIAN will check and approve the usage of each individual set of CT images.

Radiation ONCOLOGY Department

SAVI catheter measurements



Cath #	CT measurement (cm)	TPS length (cm)
1- central		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

NOTE: 1) **TPS length = CT measurement – 1.4 cm**
 2) **Expected Catheter Lengths (CT measured): 116.4 cm (central) and 111.1 cm (peripherals);**

Figura 10. Pagina față (sus) și Verso (jos) a formei tipizate de QA

Un alt obiectiv major al studiului nostru a fost acela de a genera nomograme tabulare cu timpi de tratament pentru toate subtipurile de aplicatoare SAVI, cu intenția de a pune la dispoziția clinicilor care doresc să implementeze un program de brahiterapie cu SAVI un buletin tehnic de referință, utilizabil în etapa de QA prefracțională.

Baza de date accesată pentru acest studiu a constat în planuri de tratament provenite de la trei clinici diferite, însumând 486 de paciente tratate SAVI. Întreaga bază de date a fost organizată în funcție de dimensiunea aplicatorului SAVI (ca surogat al volumului de tratament) și numărul organelor de risc.

Au fost luate în considerare trei categorii de risc, în funcție de numărul organelor de risc (piele și/sau peretele toracic) aflate în proximitatea aplicatorului (Organe de Risc, OAR, 0, 1, și 2). Organele de risc au fost definite ca fiind separate de minim 5 mm de cavitatea lumpectomiei, respectiv a cateterelor periferice. O nomogramă tabulară a timpului de tratament (normalizată la activitatea nominală de 10 Ci) a fost generată pe baza unor combinații posibile de a doi factori: dimensiunea aplicatorului și numărul organelor de risc limitrofe.

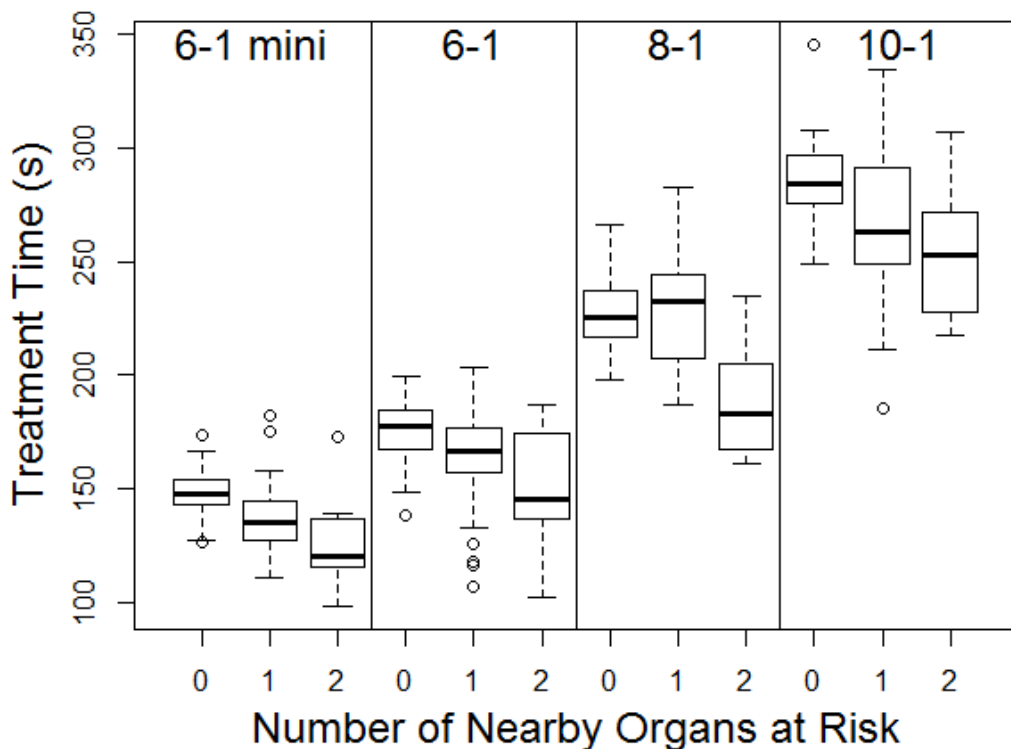


Figura 11: Plotare a intervalelor de timpi de tratament pentru diferite combinații de dimensiune a aplicatorului SAVI și număr de OAR limitrofe

S-a observat că timpul de tratament este direct proporțional cu dimensiunea aplicatorului și, în măsură mai redusă, invers proporțional cu numărul organelor de risc limitrofe. Distribuția timpilor de tratament specifici fiecărei combinații posibile între dimensiunea aplicatorului și categoria organelor de risc este reprezentată grafic în figura 11. Nomograma tabulară a timpilor medii de tratament, și deviațiile standard corespunzătoare, sunt prezentate în Tabelul 14

Tabel 14: Nomograma tabulară a timpilor medii de tratament (secunde), și deviațiile standard corespunzătoare (în paranteză)

		Numărul OAR limitrofe		
		0	1	2
Tipul de aplicator SAVI	6-1 mini	148,0 (9,4)	137,0 (14,4)	126,6 (19,1)
	6-1	175,7 (13,9)	165,7 (19,9)	152,1 (24,5)
	8-1	226,4 (16,0)	229,0 (25,0)	189,5 (25,0)
	10-1	287,2 (24,1)	269,4 (30,0)	252,6 (25,9)

S-a constatat că timpii de tratament pentru toate subtipurile aplicatorului hibrid SAVI depind direct de dimensiunea aplicatorului folosit și numărul organelor de risc limitrofe. Datele furnizate în nomograma tabulară se bazează pe analiza a câteva sute de planuri de tratament generate independent în trei instituții diferite. Aceste date tehnice pot fi extrem de utile în contextul implementării unui program de brahiterapie mamară în clinici cu experiență minimă sau limitată în domeniu, și ele pot avea un impact imediat în promovarea unui nivel de calitate ridicat al administrării și verificărilor preliminare necesitate de acest tip de tratament.

Am evaluat de asemenea efectul acoperirii volumului țintă și limitării dozelor la organele de risc pe care îl poate avea variația inter-fracțională în cazul aplicatorului SAVI (**Morcovescu et al.**, 2011), pentru pacientele cu sâni de volum redus și în care separația cavitate-piele/perete toracic este redusă. Procesul de poziționare al pacientei pentru tratament, în combinație cu variațiile de conformație ale țesutului de la fracțiune la fracțiune sunt factorii cunoscuți de impact asupra valorilor reale raportate ale parametrilor dozimetriei din brahiterapia mamară cu SAVI, așa cum indică studii recente (Liu et al., 2012; Chandrasekara et al., 2015), de aceea implementarea unui proces de control de calitate detaliat a cursului global de tratament este de extremă importanță (Pella, 2016).

Unele studii indică faptul că evaluarea post-tratament poate fi făcută prin tehnici de mamografiere (Ojeda-Fourier et al., 2011), dar în acest studiu discutăm despre evaluarea dozimetrică a implantului efectuată pe chiar durata cursului de tratament.

Pentru acest studiu au fost luate în considerare planurile generate pentru trei (3) paciente diferite implantate în clinica noastră cu dispozitivul SAVI6-1mini. Planurile de tratament inițiale au fost salvate în librăria de modele de planuri de tratament ca și planuri-model pentru fiecare pacientă în parte. Parametrii geometrici evaluați și considerați în acest studiu sunt următorii: V200, V150, V100, V95, V90, MSD și MRD. Planurile-model de tratament generate pe setul de imagini tomografice inițial au fost suprapuse și reconstruite în seriile tomografice ulterioare obținute înaintea fiecărei fracțiuni de tratament. Toate structurile de planning au fost reconstruite în așa fel încât să reproducă cât mai exact profilul volumetric al structurilor originale, din planurile de tratament inițiale. S-a realizat astfel, pentru fiecare pacientă în parte, un studiu dozimetric comparativ între toate planurile succesive și planul original (care în mod normal este planul folosit pe toată durata unui curs de tratament).

Au fost generate în total 11 planuri pentru fiecare dintre paciente, astfel încât studiul costă în analiza a unui total de 33 de planuri. Reconstrucția cât mai precisă a structurilor de planning a fost un criteriu important impus inițial ca și criteriu de acceptanță al studiului, astfel încât doar variații minime de volum a volumului cavităților SAVI de +/- 0,2 cc și a structurilor PTV_EVAL de +/- 1,5 cc au fost considerate acceptabile. Valoarea medie a variației rotaționale a axei longitudinale a aplicatorului pe durata cursului de tratament a fost de $2,8^{\circ} \pm 2,1^{\circ}$, valoare extrem de mică, imposibil de detectat pe cale vizuală prin monitorizarea pre-fracțională a poziției aplicatorului în raport cu markerii externi de pe piele.

Studiul arată faptul că varianța inter-frațională în anatomia locală (variații ale distanței de separație cavitate-piele/perete toracic, modificări minime ale conturului suprafeței pielii, variația de volum a pungilor de aer și seromă) poate avea ca efect escaladarea dozei la piele/peretele toracic de până la 30%, și deteriorarea valorilor indicilor de acoperire cu până la 5% față de cele raportate în planul inițial.

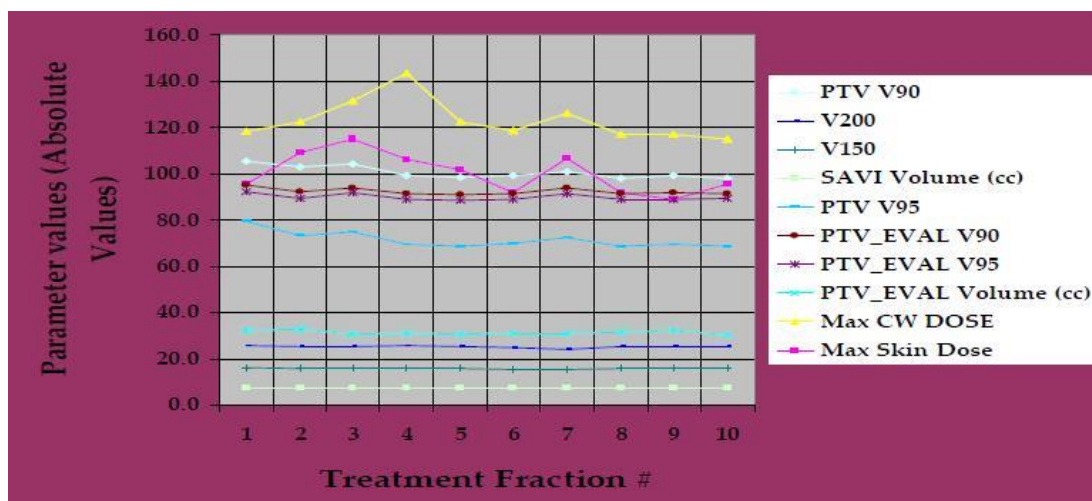


Figura 12. Valori relative ale variațiilor inter-fractionale a parametrilor de planning

Graficul variației parametrilor dozimetrie monitorizați este reprezentat în Figura 12. Variația rotațională are impact imediat asupra valorilor a doi parametri dozimetrie, MSD și MRD, valorile acestora putând fi escaladate cu până la 40% din valoarea raportată inițial. Ajustarea (reducția) de timp necesară pentru a contrabalansa efectul de supradozare a pielii și peretelui toracic datorat rotației a fost maxim 5% din timpul inițial de tratament, atunci când planul de tratament a trebuit adaptat. Datele analizate pentru pacientul 1 sunt prezentate în tabelul 15 de mai jos.

Tabel 15. Date analizate pentru Pacientul 1

Parameter	Average	SD	MAX	MIN
Max Skin DOSE (cGy)	100,2	8,34	115	89
Max CW DOSE (cGy)	123,2	8,19	144	115
PTV_EVAL Volume (cc)	31,3	0,77	32,7	30,2
PTV_EVAL V95(%)	89,8	1,35	92,3	88,3
PTV_EVAL V90(%)	92,3	1,31	94,9	91,0
PTV_EVAL V150(cc)	15,7	0,24	16,2	15,2
PTV_EVAL V200(cc)	9,4	0,22	9,8	8,9
PTV V95(%)	71,5	3,32	79,4	68,6
PTV V90(%)	75,4	2,51	79,7	72,7
SAVI Volume (cc)	7,5	0,06	7,6	7,4

Ajustări ale timpilor de staționare a sursei în aplicator, cumulate la până la 3% din timpul inițial de tratament, au fost suficiente pentru a reatingerea tuturor obiectivelor standard de planning pentru APBI, atinse deja în planul inițial.

Am concluzionat că verificările de rutină dinaintea fracțiunilor de tratament nu pot cuantifica și detecta corect varianțele inter-fracționare anatomice și de aceea se recomandă implementarea unui program de QA foarte detaliat care să încorporeze situații clinice inedite, pentru a putea astfel garanta administrarea corectă a tratamentelor APBI cu SAVI6-1mini. Este necesară o monitorizare atentă a gradului de conformalitate a planurilor individuale fracționare cu planul inițial (**Morcovescu et al.**, 2016). Reevaluarea planului inițial între fracțiunile de tratament se impune a deveni o rutină pentru cazurile identificate ca marginale, în care aplicatorul implantat e situat la distanțe mici față de organele de risc și în care forma structurii PTV_EVAL este foarte asimetrică, pentru a se evita administrarea de doze prohibitive la structurile de risc și degradarea nedorită a indicilor de acoperire a volumelor țintă.

Aplicatorul volumetric ajustabil SAVI6-1mini se dovedește a fi o soluție APBI extrem de viabilă, și singura acceptabilă, pentru pacienții cu sâni mici, cavități lumpectomice și distanțe de separație cavitate-piele/perete toracic reduse. În cadrul unui program detaliat de control de calitate QA, când selecția aplicatorului este făcută corect (conformat dimensiunilor, volumului și morfologiei cavității), când implantul este optim executat chirurgical și atent monitorizat pe durata cursului de tratament, toate subtipurile de aplicatori SAVI, dar în special aplicatorul SAVI6-1mini, se dovedesc a fi aplicatorii APBI optimi, care permit într-adevăr tratarea cu succes a unor cazuri complexe de adenom mamar prin tehnici APBI. Analiza noastră demonstrează versatilitatea dozimetrică a aplicatorului SAVI și descrie în detaliu procedura de implementare clinică a utilizării acestui tip de dispozitive medicale pentru cazurile pentru care devine imperativ necesară optimizarea diferențială a dozei pentru a atinge obiectivele de acoperire a volumelor și menține dozele la organele de risc sub valorile impuse de protocoalele naționale.

CAPITOLUL 8 REZULTATE CLINICE

Modalitatea de tratament APBI a fost universal acceptată ca modalitatea preferată de administrare a tratamentelor de radioterapie adjuvantă pentru grupul de pacienți care optează pentru terapii de conservare a sânilor. Recent publicatul studiu GEC-ESTRO, aflat în faza III de lucru, precum și alte studii recente (Polgar *et al.*, 2004; Bitter *et al.*, 2016),

demonstrează rezultatele cosmetice superioare și ne-inferioritatea tehnicilor de brahiterapie APBI în comparație cu cele de radioterapie externă (WBI). În acest capitol sunt prezentate rezultatele unui studiu retrospectiv de 5 ani efectuat pentru toate subtipurile de aplicatori SAVI (Yashar *et al.*, 2016), la care candidatul este coautor, care prezintă date pertinente despre controlul tumoral local, toxicitate și supraviețuire pentru primii 250 de pacienți selectați și tratați la clinicile și instituțiile participante la studiu.

Toxicitatea a fost evaluată și estimată conform terminologiei standard (Common Terminology Criteria for Adverse Events versiunea 3.0) utilizate în studiile de analiză de toxicitate pentru cancerul mamar (Rehman *et al.*, 2016), cu observația că descrierea accepțiunilor de necroze lipidice și de serom au fost adaptate de către grupul de lucru, pentru a descrie mai corect tratamentele de tip APBI.

Valoarea medie a vârstei celor 250 de paciente incluse în studiu a fost de 62 de ani (interval vârste, 40-85), dintre care 73,5% au avut tumoră de tip invaziv și restul de 26,5% au prezentat tipul de carcinom ductal *in situ*. În majoritatea cazurilor (57%) vârsta a fost mai mare de 60 de ani, dar au existat 36 (14,4%) de cazuri cu vârste mai mici de 50 de ani (dintre acestea, 11% sub 45 de ani). Cele mai multe dintre paciente se aflau în perioada de postmenopauză (84%), aveau tumori estrogen-pozitive (90%), li s-au administrat terapie endocrină (65%) și nu au fost supuse unui curs de terapie cu citostatice (91%).

Pentru cele 250 paciente, valoarea medie a V90 a fost de $96,1 \pm 3,7\%$, a V95 de $93,5 \pm 6,1\%$, a V100 de $90,4 \pm 5,5\%$, a V150 de $30,5 \pm 11,0\%$, iar a V200 de $14,7 \pm 5,1\%$. Valoarea medie raportată a MSD a fost de 269 cGy (79,1% din doza de prescripție). Pentru pacientele cu SB >3 mm și ≤ 5 mm sau ≤ 3 mm, valoarea medie a MSD a fost de 274 cGy și respectiv 281 cGy (80,7 și 82,7% din doza de prescripție). Valoarea medie a MRD a fost de 273 cGy (80,4% din doza de prescripție).

Au fost folosite toate cele patru subtipuri de SAVI în acest studiu: 10-1 (21%), 8-1 (32%), 6-1 (38%), și 9% au beneficiat de implant cu aplicatorul SAVI6-1mini. Mai mult de jumătate din paciente au avut separație la piele de cel mult 10 mm (44% > 10 mm), 12% și respectiv 17% dintre acestea prezentând SB de 3-5 mm și respectiv ≤ 3 mm. 85,9% din numărul pacientelor au prezentat rezultate cosmetice excelente/bune la consultul de 60 luni. Un număr de 10 din cele 11 instituții participante au raportat rezultate cosmetice excelente/bune pentru 96,2% din paciente, iar cea de a 11-lea instituție a raportat o valoare de 57,9%.

Toate obiectivele dozimetrice au fost atinse pentru practic toate pacientele incluse în studiu, și ele sunt foarte similare cu cele publicate în literatura de specialitate, demonstrând o acoperire excelentă a volumelor țintă și capacitatea de reducere a dozelor la țesuturile de risc. Datorită faptului că țesutul mamar este imediat adiacent cateterelor periferice a SAVI, valorile acceptabile pentru parametrul V200 sunt mai degrabă cele acceptate pentru implanturi interstițiale decât pentru cele de tip balon. Acest studiu reușește să demonstreze totuși că acceptarea unor valori mai ridicate pentru V200 nu a avut ca rezultat o creștere a toxicității. Există un studiu multi-instituțional recent (Rana *et. al*, 2015) care a analizat datele provenite de la 594 de paciente, în care s-au folosit diferite aplicatoare APBI cu intrare unică. Acest studiu raportează o acoperire excelentă și o menținere a dozei sub valorile impuse la piele și peretele toracic. Deoarece doza la piele este strict coroborată cu mărimea separației cavitare-piele, și deoarece alte studii au demonstrat același lucru, alte corelații posibile au fost făcute între valorile parametrilor de V90 și V150 și seroma simptomatică, între parametrul V90 și necroza lipidică, dar datele existente sunt insuficiente pentru a justifica o alterare a normelor în aplicare.

Relevanța acestui raport constă în faptul că a beneficiat de participare multi-instituțională și un număr considerabil de cazuri (n=250), fiind cel mai longeviv studiu de follow-up efectuat pentru aplicatorul multicateter SAVI, publicat până astăzi. Criteriile de selecție a fost practic extrem de obiective, fără filtre de selecție adiționale, el incluzând primii 250 de pacienți care au verificat criteriile impuse.

CONCLUZII

Pe baza rezultatelor studiilor noastre se poate concluziona că utilizarea aplicatorilor multicateter sau multilumen simplifică procedural brahiterapia parțială accelerată APBI în comparație cu brahiterapia interstițială, permițând ca tot mai multe paciente cu cancer de sân să beneficieze de avantajele metodelor de tratament de tip brahiterapie.

Implementarea clinică a folosirii aplicatorului SAVI ridică provocări diverse și complexe potențialilor utilizatori însă aceste obstacole pot fi surmontate prin adoptarea unui sistem de control de calitate bine conceput și pus în aplicare, care poate garanta atingerea tuturor obiectivelor dozimetrice standard impuse de protocolul NSABP Protocol B-39/RTOG 0413, cu precădere a indicelui de acoperire dozimetrică a volumului-țintă

PTV_EVAL precum și minimizarea dozelor la organele de risc, așa cum este arătat în alte studii similare (Scanderbeg *et al.*, 2009; Yashar *et al.*, 2008).

Suntem de părere că obiectivele de acoperire a structurilor PTV_EVAL și PTV ce pot fi obținute prin folosirea aplicatorului SAVI, anume valoarea medie de peste 95% pentru V95, și de peste 97% pentru V90, sunt semnificativ îmbunătățite față de criteriile mai laxe impuse de Protocolul Național NSABP B-39. Acest lucru certifică faptul că utilizarea aplicatorilor SAVI poate compensa în mod adecvat erorile sistematice inerente și specifice acestor tipuri de tratamente (Stojadinovic *et al.*, 2008).

Deși protocolul NSABP B-39/RTOG 0413 impune ca criteriu de acceptabilitate a unui plan de tratament o valoare a indicelui de histogramă-dozimetrică $VHI \geq 0,750$ pentru toate aplicatoarele brahiterapeutice - un criteriu restrictiv și adaptat din literatura existentă pentru tehnicile de implantare interstițială (Wu *et al.*, 1988) - studiul nostru indică inadvertența aplicării unui astfel de criteriu la cazurile de brahiterapie intracavitară cu SAVI. Recomandarea noastră este ca acest parametru să nu fie deloc folosit în caracterizarea și evaluarea gradului de adecvare dozimetrică a unui plan de tratament când se folosesc aplicatorii SAVI. Dacă se insistă totuși pentru menținerea lor în uz, sugerăm o relaxare a pragului de toleranță pentru acest parametru, și folosirea unei valori mult mai realiste, ce reiese din toate studiile noastre, de 0,500.

Rezultatele dozimetrice obținute cu formalismul Acuros, în special pentru cazurile clinice în care s-a constatat prezența considerabilă a unor regiuni de eterogeneitate (pungi de aer sau seroma, țesut mamar supradens, proximitatea coastelor sau plămânilor datorată distanțelor reduse la peretele toracic) indică o degradare a indicelui de acoperire V90 a volumului PTV_EVAL în medie cu 0,5% față de valorile obținute prin algoritmul standard TG43, demonstrând în același timp că folosirea formalismului TG43 rezultă în supraestimarea dozelor la piele și peretele toracic, cu doze medii de 4.1% la piele și 2.6% la torace. Aceste rezultate sunt confirmate de studii recente asupra impactului pe care corecțiile de eterogenitate îl au în generarea planurilor de brahiterapie, toate indicând efecte minime asupra valorilor medii ale indicilor de acoperire a PTV și a dozelor maxime, de obicei în intervalul de 2% până la 4% (Loupot *et al.*, 2014; Slessinger *et al.*, 2012), dar uneori de 5% până la 10% (Zhang *et al.*, 2012; Likhacheva *et al.*, 2016; Thrower *et al.*, 2016), în funcție de plasamentul aplicatorului și corecțiile de eterogeneitate considerate.

Designul și arhitectura multilumen a aplicatorilor SAVI, care demarcează un spațiu deschis, nedelimitat de un perete de separație între aplicator și țesutul adiacent, precum în cazul aplicatoarelor de tip balon, dă posibilitatea sculptării norului de doză și adaptării la situații anatomice și de localizare a cavității lumpectomie unice. Această flexibilitate dozimetrică permite depășirea unor probleme insurmontabile în cazul utilizării altor aplicatori: din cauza distanței reduse la piele sau perețele toracic multe paciente nu se încadrează în criteriile de toleranță și acceptabilitate atunci când singura opțiune de tratament sunt aplicatorii de tip balon. Printre parametrii geometrici considerați relevanți pentru studiile noastre, așa cum acest lucru este pus în lumină prin studiile efectuate, este inclus și parametrul de doză maximă la piele, MSD. Studiul nostru indică faptul că definiția standard pentru acest parametru nu trebuie modificată așa cum ar sugera alte studii (Park *et. al.*, 2016). Raportul clinic de follow-up la 59,5 luni la care clinica noastră, respectiv candidatul, a contribuit cu date clinice, confirmă controlul tumoral excelent în comparație cu cele publicate pentru alte aplicatoare APBI, și indici de supraviețuire cu toxicitate minimă. În comparație cu tehnicile de radiaoterapie externă pentru iradierea parțială a sânelui, aplicatorul hibrid multilumen volumetric ajustabil SAVI dă rezultate cel puțin similare, cu efecte de toxicitate diminuate.

Tocmai datorită versatilității sale în modelarea norului de doză și a formei cavității în care este amplasat, aplicatorul SAVI6-1mini a fost folosit cu succes, în premieră mondială, și în tratarea unui caz atipic, pentru tratamentul regiunii distale a unui vagin stenotic, extrem de obturat (Morcovescu *et al.*, 2016), care nu a permis inserția unui aplicator cilindric vaginal.

LISTA ARTICOLELOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE PE DURATA STUDIILOR DE DOCTORAT

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE Publicate în reviste științifice cotate ISI

1. Yashar C., Attai D., Butler E., Einck J., Finkelstein S., Han B., Hong R., Komarnicky L., Lyden M., Mantz C., **Morcovescu S.**, Nigh S., Perry K., Pollock J., Reiff J., Scanderbeg D., Snyder M., Kuske R., **2016**, *Strut-based accelerated partial breast irradiation: Report of treatment results for 250 consecutive patients at 5 years from multicenter retrospective study*, Brachytherapy, 15(6), 780-787 (ISI Thompson impact factor: 2.088)
2. Brown D.B., Damato A.L., Sutlief S., **Morcovescu S.**, Park S-J., Reiff J., Shih A., Scanderbeg D.J., **2016**, *A consensus-based, process commissioning template for high-*

dose-rate gynecologic treatments, Brachytherapy, 15(5), 570-577 (ISI Thompson impact factor: 2.088)

3. **Morcovescu S.**, Cosma C., Morton J.D., **2016**, *Dosimetrical Evaluation and clinical implementation of a strut-adjusted-volume-implant SAVI device used for accelerated partial breast irradiation*, Romanian Journal of Physics, 61(7-8), 1312-1320 (ISI Thompson impact factor: 1.398)

Lista de lucrări științifice prezentate la congrese și reuniuni științifice Naționale și Internationale

1. **Morcovescu S.**, Cosma C., Ferenczi J., **1999**, Radon measurement from touristic underground waters in Maramureș county, Radon in the Living Environment, April 19-23, Athens, Greece, Book of Proceedings, 269-279.
2. **Morcovescu S.**, Morton J.D., Perry K., **2009**, *The SAVI 6-1 Mini APBI applicator: A unique solution for small lumpectomy cavities and skin distances*, ASTRO 51st Annual Meeting, November 1-5, 2009, Chicago, IL, Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 75, S718.
3. **Morcovescu S.**, Morton J.D., **2009**, *A comparative clinical study and dosimetry planning experience with the new Contura multi-lumen versus MammoSite single-lumen high-dose-rate balloon breast applicators under the RTOG 0413 protocol*, ABS Annual Meeting, May 31-June 2, 2009, Toronto, Canada, Brachytherapy, 8(2), S136-137.
4. **Morcovescu S.**, Morton J.D., **2009**, *The miniSAVI multicatheter accelerated partial breast irradiation applicator and its use in patients with small lumpectomy cavities and/or inadequate skin distance: early clinical experience*, ABS Annual Meeting, May 31-June 2, 2009, Toronto, Canada, Brachytherapy, 8(2), S138.
5. **Morcovescu S.**, Morton J.D., Perry K., **2011**, *Investigation of Interfraction Variance of a SAVI6-1 Mini APBI Applicator in Patients with Reduced Chest Wall and Skin Sparing*, ASTRO 53rd Annual Meeting, October 2-6, 2011, Miami Beach, FL, USA, (poster)
6. **Morcovescu S.**, Scanderbeg D., Reiff J., Butler E., Sadeghi A., Graves Y., Huaying J., Imhoff K. Webster J., Patra P., Mohideen N., Jacob D., Mantz C., **2012**, *Dosimetric Characteristics of Strut-Based APBI Devices*, American College Radiation Oncology (ACRO) Annual Meeting, February 25, 2012, Fort. Myers, FL, (poster)
7. Hong R, Lorio V, Huaying J, Han B, Shieh E, Imhoff K, Kuske R, Quiet C, Sadeghi A, Perry K, **Morcovescu S**, Yashar C, Scanderbeg D, Graves Y, Strasser J, Dayee Jacob D, Reiff J, Komarnicky L, Mahalingam S, Webster J, Nigh S, Mohideen N, Lobo P, Farmer M, Berry M, Patra P, Mantz C, Finkelstein S, Pollock J, Butler E, Attai D, Patel R, **2012**, *Excellent/Good Cosmetic Outcomes in Patients Treated with a Strut-Based Brachytherapy Applicator (SAVI) for Accelerated Partial Breast Irradiation*, National Consortium of Breast Centers, Inc. annual meeting, March 10-14, National Consortium of Breast Centers, Inc. annual meeting, March 10-14, 2012, Las Vegas, NV (poster)

8. **Morcovescu S**, Morton J, Perry K, **2012**, *Comprehensive dosimetric evaluation of a small strut-based APBI Device: a retrospective single-institution study*, World Congress of Brachytherapy, May 10-12, 2012, Barcelona, Spain (poster)
9. Strasser J., Jacob D., Koprowski C., Attai D., Butler E., Finkelstein S., Han B., Hong R., Komarnicky L., Kuske R., Lyden M., Mahalingam S., Mantz C., **Morcovescu S.**, Nigh S., Perry K., Pollock J., Reiff J., Scanderbeg D., Yashar C., **2012**, *Accelerated partial breast irradiation using a strut-based brachytherapy device: A multi-institutional initial report on acute and late toxicity with greater than 24-month follow-up*, Breast Cancer Symposium, September 13-15, 2012, San Francisco, CA (poster)
10. Perry K, Attai D, Finkelstein SE, Han B, Hong R, Kuske R, Lyden M, Mahalingam S, Mantz C, **Morcovescu S**, Nigh S, Pollock J, Reiff J, Scanderbeg D, Strasser J, Yashar C., **2013**, *Outcomes for Accelerated Partial Breast irradiation with a strut-based brachytherapy applicator: 320 patients with 3-year median follow up*, American Society of Breast Surgeons 14th annual meeting, May 1-5, 2013, Chicago, IL (poster)
11. Reiff J. E., Scanderbeg D., **Morcovescu S.**, Butler E., Imhoff K., **2013**, *Dosimetry of 108 Strut-Based Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) Treatments With Applicator Distance Less Than 7 mm from Both the Skin and Ribs*, American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 55th annual meeting, August 4-8, 2013, Indianapolis, IN
12. Einck J.P., Scanderbeg D., Kuske R., Hong R., Han B., Perry K., Reiff J., Mahalingam S., Nigh S., Strasser J., Mantz C., Pollock J., **Morcovescu S**, Komarnicky L, Finkelstein S., Yashar C., **2013**, *Accelerated partial breast irradiation using strut-based brachytherapy in ductal carcinoma in situ patients: A report on 321 patients with median 25-month follow up. Data updated for 284 patients with median 27-month follow up*, Breast Cancer Symposium, September 7-9, 2013, San Francisco, CA (poster)
13. Reiff J. E., Scanderbeg D., **Morcovescu S.**, Butler E., Imhoff K., **2013**, *Dosimetric analysis of 1007 Strut-based APBI treatments*, American Society of Radiation Oncology (ASTRO) 55th annual meeting, September 22-25, 2013, Atlanta, GA (poster)
14. **Morcovescu S.**, Morton J.D., Boleware Y.E., Kerri P., **2014**, *Clinical experience with a miniature accelerated partial breast irradiation device: a 5-year single institution comprehensive study*, American Brachytherapy Society (ABS) Annual meeting, April 3-5, 2014, San Diego, CA , Brachytherapy, 13, S82.
15. Yock A.D., Reiff J.E., **S. Morcovescu**, D. Scanderbeg, **2015**, *Treatment time nomogram for strut-based accelerated partial breast applicators*, American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 57th annual meeting, July 11-16, 2015, Anaheim, CA (poster)
16. **Morcovescu S.**, Morton J.D., **2016**, *The use of a SAVI strut-based device in the boosting of a stenotic distal vagina*, World Congress of Brachytherapy, June 27-29, 2016, San Francisco, CA, Brachytherapy 15, S132.

REPERE BIBLIOGRAFICE (SELECTIE)

Akhtari M., Pino R., Scarboro S.B., Bass B.L., Miltenburg D.M., Butler E.B., The B.S., **2015**, *Dosimetric considerations and early clinical experience of accelerated partial breast irradiation using multi-lumen applicators in the setting of breast augmentation*, Journal of Contemporary Brachytherapy, 6, 423-429.

Benitez P.R., Chen P.Y., Vicini F.A., et al, **2004**, *Partial breast irradiation in breast conserving therapy by way of interstitial brachytherapy*, American Journal of Surgery, 188, 355-364.

Brown D.B., Damato A.L., Sutlief S., **Morcovescu S.**, Park S-J., Reiff J., Shih A., Scanderbeg D.J., **2016**, *A consensus-based, process commissioning template for high-dose-rate gynecologic treatments*, Brachytherapy, 15(5), 570-577.

Gurdalli S., Kuske R.R., Quiet C. A., Ozer M., **2011**, *Dosimetric performance of strut-adjusted volume implant: a new single-entry multicatheter breast brachytherapy applicator*, Brachytherapy, 10(2), 128-135.

Harmon J.F., Rice B.K., **2013**, *Comparison of planning techniques when air/fluid is present using the strut-adjusted volume implant (SAVI) for HDR-based accelerated partial breast irradiation*, Journal of Applied Clinical Medical Physics, 14(6), 264-273.

Kubo H.D., Glasgow G.P., Pethel T.D., Thomadsen B.R., Williamson J.F., **1998**, *High dose-rate brachytherapy treatment delivery: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group no. 59*, Medical Physics, 25(4), 375-403.

Kuske R.R., Young S.S., **2014**, *Breast brachytherapy versus whole-breast irradiation: reported differences may be statistically significant but clinically trivial*, Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 88, 266-268.

Kutcher G.J., Coia L., Gillin M., Hanson W.F., Leibel S., Morton R.J., Palta J.R., Purdy J.A., Reinstein L.E., Svensson G.K., Weller M., Wingfield L., **1995**, *Comprehensive QA for Radiation Oncology: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 40*, AAPM Report No. 46, American Association of Physicists in Medicine; American Institute of Physics New York, NY.

Lu S.M., Scanderbeg D.J., Barna P., Yashar W., Yashar C., **2012**, *Evaluation of two intracavitary high-dose-rate brachytherapy devices for irradiating additional and irregularly shaped volumes of breast tissue*, Medical Dosimetry, 37(1), 9-14.

Morcovescu S., Cosma C., Morton J.D., **2016**, *Dosimetrical Evaluation and clinical implementation of a strut-adjusted-volume-implant SAVI device used for accelerated partial breast irradiation*, Romanian Journal of Physics, 61(7-8), 1312-1320.

Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS., **1995**, *Dosimetry of Interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM*

Radiation Therapy Committee Task Group No 43 American Association of Physicists in Medicine, Medical Physics, 22, 209–234.

Patel R., Wong G., Tran L., **2010**, *Multi-lumen hybrid breast brachytherapy: Strut versus balloon - Dosimetric results in first 100 patients*, Brachytherapy, 9, 532-553.

Patel RR, Becker SJ, Das RK, Mackie TR., **2007**, *A dosimetric comparison of accelerated partial breast irradiation techniques: Multicatheter Interstitial brachytherapy, Threedimensional conformal radiotherapy and supine versus prone helical tomotherapy*, Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 68(3), 935–942.

Raffi J.A., Davis S.D., Hammer C.G., Micka J.A., Kunugi K.A., Musgrove J.E., Winston J.W., Ricci-Ott T.J., DeWerd L.A., **2010**, *Determination of exit skin dose for ¹⁹²Ir intracavitary accelerated partial breast irradiation with thermoluminescent dosimeters*, Medical Physics, 37(6), 2693-2702.

Raviner N., Anderson L.L., Luxton G., Weaver K.A., Williamson J.F., Meigooni A.S., **1994**, *Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM radiation Therapy Committee Task Group No. 43*, Medical Physics, 22 (2), 209-234.

Reiff J., Scanderbeg D., **Morcovescu S.**, Butler E., Imhoff K., **2013**, *Dosimetry of 108 strut-based Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) treatments with applicator distance less than 7 mm from both skin and ribs*, Medical Physics, 40, 104 (doi: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4814016>).

Richardson S.L., Pino R., **2010**, *Dosimetric effects of an air cavity for the SAVITM partial breast irradiation applicator*, Medical Physics, 37(8), 3919-3926.

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., **2004**, *Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations*, Medical Physics, 31 (3), 633-674.

Robinson R.C., Nelson C.L., Bloom E.S., Kisling K.D., Mason B.E., Fisher G.D., Kirsner S.M., **2015**, *Contralateral breast dose from partial breast brachytherapy*, Journal of Applied Clinical Medical Physics, 16(6), 17-22.

Rose M.A., Olivotto I., Cady B., **1989**, *Conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. Long term cosmetic results*, Arch. Surg, 124, 153-157.

Scanderbeg DJ, Yashar C, Rice R, Pawlicki T., **2009**, *Clinical implementation of a new HDR brachytherapy device for partial breast irradiation*. Radiother Oncol., 90(1), 36–42.

Shah C., Wobb J., Manyam B., Khan A., Vicini F., **2016**, *Accelerated partial breast irradiation utilizing brachytherapy: patient selection and workflow*, Journal of Contemporary Brachytherapy, 8(1), 90-94.

Slessinger E., Pepin E., Zhao Q., Zhao L., Das I., **2012**, *Dose correction in lung for HDR breast brachytherapy*, Journal of Contemporary Brachytherapy, 2, 106-110.

Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A., Hafty B.G., Hahn C.A., Handenbergh P.H., Julian T.B., Marks L.B., Todor D.A., Vicini F.A., Whelan T.J., White J., Wo J.Y., Harris J.R., **2009**, *Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO)*, Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 74, 987-1001.

Thrower S., Shaitelman F.S., Bloom E., Salehpour M., Gifford K., **2016**, *Comparison of dose distributions with TG+43 and collapsed cone convolution algorithms applied to accelerated partial breast irradiation patient plans*, Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 95(5), 1520-1526.

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., **2004**, *Intraoperative radiotherapy for breast cancer*, Lancet Oncology, 5, 165-173 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01412-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01412-3)).

Vicini F., Kini V.R., Chen P.Y., Horwitz E., Gustafson G., Benitez P., Edmundson G., Goldstein N., McCarthy K., Martinez A., **1999**, *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(1), 33-40.

Wazer D.E., Kaufman S., Cuttino L., DiPetrillo T., Arthur D.W., **2006**, *Accelerated partial breast irradiation: an analysis of variables associated with late toxicity and long-term cosmetic outcome after high-dose-rate interstitial brachytherapy*, Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 64(2), 489-495.

Wazer D.E., Arthur D.W., Vicini F.A., **2006**, *Accelerated partial breast irradiation: techniques and clinical implementation*, Springer-Verlag, Berlin.

Wu A., Ulin K., Sternick E.S., **1987**, *A dose homogeneity index for evaluating ¹⁹²Ir interstitial breast implants*, Medical Physics, 15(1), 104-107.

Yashar C., Attai D., Butler E., Einck J., Finkelstein S., Han B., Hong R., Komarnicky L., Lyden M., Mantz C., **Morcovescu S.**, Nigh S., Perry K., Pollock J., Reiff J., Scanderbeg D., Snyder M., Kuske R., **2016**, *Strut-based accelerated partial breast irradiation: Report of treatment results for 250 consecutive patients at 5 years from multicenter retrospective study*, Brachytherapy, 15(6), 780-787.

Zaker R., Nasr N.M., Ji H., Lorio V., Akbari S., Sebastian M., Martin M., Hong R.L., **2015**, *Comparative dosimetric findings using accelerated partial breast irradiation across five catheter subtypes*, Radiation Oncology, 10, 160-169.