

Prosztatadaganatok nagy dózisteljesítményű brachyterápiás „boost” kezelésének dozimetriai értékelése

Fröhlich Georgina^{1,2}, Ágoston Péter², Lövey József², Somogyi András²,
Fodor János², Major Tibor²

¹Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, ²Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Cél: Az ultrahang (UH) -vezérelt intersticiális prosztata-brachyterápia (BT) dóziseloszlásainak kvantitatív elemzése a klinikai adatokkal való későbbi összehasonlítás céljából. **Módszerek:** Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán 161 klinikailag lokalizált, közepes- vagy nagy kockázatú prosztatatadaganatos betegnél végeztünk kombinált külső és nagy dózisteljesítményű (HDR) BT-s „boost” sugárkezelést. Transzrektális UH-vezérléssel fém tűket implantáltunk a prosztatába. A besugárzástervezéshez transzverzális UH-képeket használtunk. A prosztata felszínére normalizált dózis 10 Gy (100%) volt. Az urethra és rectum megengedett maximális dózisa 125% és 80% volt. A dóziseloszlások kvantitatív értékelésére a dózis-térfogat hisztogram alapján a következő paramétereket használtuk: V90, V100, V150, V200 (térfogati paraméterek); D90, D_{min} , D_r , D_u , D_2 , $D_{0.1}$, D1 (dózisparaméterek); DNR (dózisegyenetlenségi hányados), DHI (dózishomogenitási index), CI (lefedettségi index), COIN (konformalitási /illeszkedési/ index) (minőségi indexek). A pont- és térfogati dózisparaméterek között korrelációanalízist végeztünk. A rectum dózisterhelését in vivo mértük félvezető detektorral. **Eredmények:** Az implantált tűk medián száma 16, a prosztata átlagtérfogata 25,5 cm³ volt. Az átlag V90, V100, V150 és V200 98%, 94%, 41% és 14%, a D90 és D_{min} 107% és 82% volt. A DNR és DHI értékei 0,39 és 0,57 voltak. Átlagosan a céltérfogat 94%-a kapta meg az előírt dózist (CI=0,94), a COIN 0,64 volt. A rectum- és urethra-pontokban a maximális dózisok átlaga 75% és 120% volt, illetve D_2 =49% a rectumra, $D_{0.1}$ =128% és D1=143% az urethrára. A korrelációs együtthatók: $R(D_r, D_2)$ =0,69, $R(D_u, D_{0.1})$ =0,55, $R(D_u, D1)$ =0,23. A rectumban mért átlagos dózis 2,67 Gy volt. Következtetések: Az UH-ra alapozott besugárzástervezés a legtöbb esetben megfelelő dóziseloszlást eredményezett a homogenitás és konformitás szempontjából, emellett a védendő szervek dózisa is a megengedett értékek alatt maradt. A rectum dózisterhelését a referenciapontra számított dózisérték pontosan megadja, de az urethra dózisének meghatározására inkább a D1 térfogati paraméter használatát javasoljuk. A dózis-térfogat paraméterek és a klinikai mellékhatások közötti összefüggések meghatározása további vizsgálatokat igényel. *Magyar Onkológia 51:31–38, 2007*

Purpose: Quantitative evaluation of dose distributions of high-dose-rate prostate implants in order to make a later comparison with clinical outcome. **Material and methods:** Treatment plans of 169 implants for 161 patients were evaluated using dose-volume histograms. The planning was based on transrectal US imaging and 10 Gy (100%) dose was prescribed to the surface of the prostate. The tolerance dose to urethra and rectum was 125% and 80%, respectively. The volume of the prostate was measured, and its fraction receiving 90%, 100%, 150% and 200% of the prescribed dose was calculated (V90, V100, V150, V200). The dose delivered to 90% of the prostate volume (D90) and the minimum dose in the prostate (D_{min}) were determined. The dose nonuniformity ratio (DNR) and the dose homogeneity index (DHI) were calculated to quantify the dose homogeneity. The coverage index (CI) was determined, and the dose conformity to the target volume was assessed with the use of the conformal index (COIN). Maximal dose to rectum (D_r) and urethra (D_u) reference points, dose to volume of 2 cm³ of the rectum (D_2) and 0.1 cm³ and 1% of the urethra ($D_{0.1}$, D1) were determined, too. Correlation analysis was performed between point and volume doses. In most patients in-vivo dose measurement was performed in the rectum with semiconductor detectors. **Results:** The median number of needles was 16, the mean prostate volume was 25.5 cm³. The mean V90, V100, V150 and V200 were 98%, 94%, 41% and 14%, respectively. The mean D90 was 107%, and the D_{min} was 82%. The mean dose to rectum and

Közlésre érkezett: 2006. december 19.

Elfogadva: 2007. február 15.

Levelezési cím: Fröhlich Georgina, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Tel.: 1-224-8600, Fax: 1-224-8620, E-mail: gfröhlich@oncol.hu

urethra reference points was 75% and 120%, respectively. The mean volume doses were $D_2=49\%$ for the rectum, $D_{0.1}=128\%$ and $D1=143\%$ for the urethra. The correlation coefficients were: $R(D_r, D_2)=0.69$, $R(D_u, D_{0.1})=0.55$, $R(D_u, D1)=0.23$. The mean DNR was 0.39, while the DHI was 0.57. On average, 94% of the target volume received at least the prescribed dose ($CI=0.94$) and the mean COIN was 0.64. The mean maximal measured dose in the rectum was 2.67 Gy. Conclusions: Our US-based treatment plans based on the real positions of catheters provided acceptable dose distributions. In the majority of our cases the dose to urethra and rectum was kept below the defined tolerance level. The dose of rectal reference points correlated well with rectal dose-volume parameters but for urethra dose determination the use of the D1 volumetric parameter is recommended. Finding correlations between dose-volume parameters and clinical side effects requires further analysis. Fröhlich G, Ágoston P, Lövey J, Somogyi A, Fodor J, Major T. Dosimetric evaluation of interstitial high-dose-rate implants for localised prostate cancer. *Hungarian Oncology* 51:31-38, 2007



Bevezetés

A prosztata daganatok előfordulása világszerte magas, hazánkban férfiaknál a 4. daganatos halál oka. Korábbi vizsgálatokból ismert, hogy lokálisan előrehaladott prosztataráknál a dózisánnovelés javítja a betegek lokális és biokémiai kontrollját, ugyanakkor jelentősen növelheti a mellékhatások arányát (22, 37, 41). Az utóbbi évtizedekben számos sugárterápiás módszert dolgoztak ki a dózis növelésére a rizikós szervek fokozottabb védelmével: 3 dimenziós konformális (3DCRT), intenzitásmódulált sugárterápia (IMRT), brachyterápiás (BT) „boost” kezelés, részecske-besugárzások (proton, neutron „boost”), hipofrakcionálás, illetve a sugárterápia kombinálása hormonterápiával (HT). Minden teleterápia hátránya azonban, hogy a napi mezőbeállítási pontatlanságok és a kezelés alatti szervmozdulások miatt alkalmazott biztonsági zóna (0,5-2 cm nagyságú) a daganat valódi kiterjedésénél (klinikai céltér, CTV) nagyobb tervezési céltér (PTV) használatát teszi szükségessé. A teleterápiás kezelések pontosságát számos új technika lehetőséggel növeli (képvázelt sugárterápia (IGRT): BAT UH-rendszer, cone beam CT, arany markerek), de BT-vel teljesen elhagyható a biztonsági zóna, hiszen ott a CTV megegyezik a PTV-vel, és a kisebb kezelt

tér fogat miatt a védendő szervek nagyobb mértékű kímélése érhető el (19).

Prosztatánál kétfajta BT-t használnak: legtöbb helyen az alacsony dózisteljesítményű (low dose rate, LDR) ún. „seed”-ekkel (^{125}I vagy ^{103}Pd izotóp) végzett permanens (9, 30-32, 35), illetve nálunk is alkalmazott nagy dózisteljesítményű (high dose rate, HDR) ^{192}Ir izotóppal végzett tűzdelést (2, 3, 5, 10-12, 17, 20, 21, 28, 29, 38, 40). Lényeges különbség a dózisteljesítmény mellett, hogy míg a radioaktív „seed”-ek véglegesen bent maradnak a betegben, HDR kezelésnél az implantált tűket a sugárkezelés után eltávolítjuk, és nem marad sugárforrás a betegben.

Az általunk használt terápia a külső sugárkezelés és a BT kombinációja. A prosztata (és az esetek többségében nyirokregiójának) külső besugárzása mellett kiegészítő BT-s kezelést végzünk a prosztatán. A sugárforrás irídium (^{192}Ir – kezdeti aktivitása 370 GBq = 10 Ci), mely a tűk besugárzása és a tervezés után távvezérléssel kerül a tűkbe (afterloading technika).

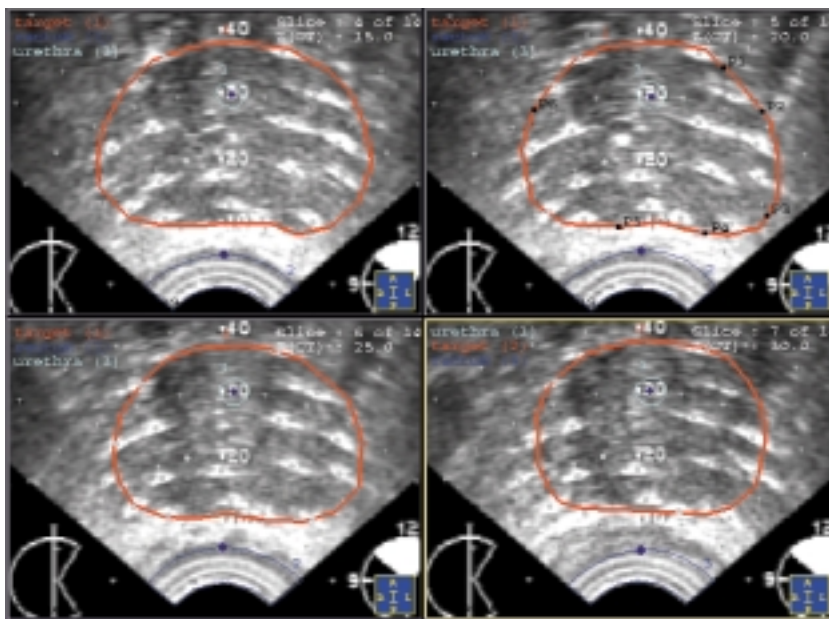
A jelen tanulmány célja a HDR technikával végzett intersticiális prosztata-brachyterápia dóziseloszlásainak kvantitatív elemzése. Távolabbi célunk, hogy megkeressük a vizsgált dozimetriai paraméterek és a klinikai eredmények, mellékhatások közötti összefüggéseket.

Anyag és módszer

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán 161 klinikailag lokalizált, közepes- vagy nagy kockázatú prosztata tumoros betegnél végeztünk kombinált külső és HDR BT-s „boost” kezelést 2000 és 2006 között. A külső besugárzást 18 MV-os fotonnyalábbal, 3D-s konformális technikával végeztük (négy mezős box technika, multileaf kollimátorral). Az egész kismedencére 44-46 Gy-t adtunk (2 Gy/nap frakciókkal), majd kisebb mezőkkel a prosztata és a vesicula seminalisok dózisát 60 Gy-ig egészítettük ki. A tűzdelés pontos indikációit és a részletes teleterápiás kezelési protokollt korábbi cikkünkben ismertettük (1).

A BT-s tűzdelés a teleterápia első négy hetében történt. 153 betegnél egy, 8 betegnél két frakcióban történt a kezelés. Spinális anesztéziában, transzrektális UH-vezérléssel fém tűket implantáltunk a prosztatába, majd a besugárzástervezés-

1. ábra.
A prosztata (piros) és a védendő szervek (rectum – sötétkék, urethra – világoskék) kontúrjai, illetve a védendő szervek referenciapontjai (mindkettő sötétkék) az egymást követő UH-szeleteken



hez 5 mm-enként készítettünk transzverzális UH-képeket. Referenciasíknak a prosztata legnagyobb keresztmetszetét választottuk. A verifikációt anterior-poszterior és laterális irányú röntgenképekkel végeztük, melyeken jól láthatók a tűk és az előzetesen behelyezett, kontrasztanyaggal feltöltött ballonos hólyagkatéter (Foley-katéter). A beavatkozás során használt technikai eszközöket és a tűzdelés lépéseit részletesen korábbi közleményünkben ismertettük (1).

A tervezési céltérfogat a teljes prosztata volt (biztonsági zóna nélkül), az előírt dózis 10 Gy (néhány esetben 8 Gy) volt a prosztata felszínére (=referenciadózis, 100%). A tervezés során célul tűztük ki, hogy a prosztata teljes térfogata kapja meg az előírt dózis legalább 95%-át. A védendő szervek az urethra és a rectum voltak, tolerancia-dózisuk az előírt dózis 125%-a illetve 80%-a, dózisterhelésük jellemzésére térfogati- és pontdózisokat számítottunk. A rectum-referenciapontokat az UH-síkokon mindig a középvonalon az UH-detektor külső felszínétől anterior irányban 0,5 cm-re vettük fel (1. ábra), mert az ott található zsírszövetek nem teszik lehetővé a rectumfal pontos határának meghatározását. Az urethra-pontokat minden UH-síkon az urethra (tulajdonképpen a katéter) középpontjába helyeztük el (1. ábra). A rectum-kontúrok minden UH-szeleten a rectalis fej vonalát követve a rectum-referenciapontig tartanak, az urethra kontúrja pedig minden olyan szeleten, ahol van prosztatakontúr, a Foley-katéter, illetve az urethra-falat öleli körül. A céltérfogat és a védendő szervek kontúrjai, illetve a védendő szervek referenciapontjai az 1. és 2. ábrán láthatók. A rectum dózisterhelésének meghatározására in vivo dózismérést is végeztünk felvezető detektorokkal. A tervezés során geometriai optimalizálást használtunk, amit a megfelelő dóziseloszlás (3. a., b. ábra) elérése érdekében grafikus optimalizálási módszerrel egészítettünk ki.

A kezelés után kiértékeljük a dózisterveket, dózis-térfogat hisztogramot készítettünk (4. ábra), majd minden kezelési tervre térfogati-, dózisparamétereket (a védendő szervekre) és minőségi indexeket (lefedettség, konformitás, homogenitás) számítottunk. A rectum számított dózist összevetettük az in vivo mért értékekkel.

A dóziseloszlások kvantitatív értékelésére a következő paramétereket használtuk:

Térfogati- és dózisparaméterek:

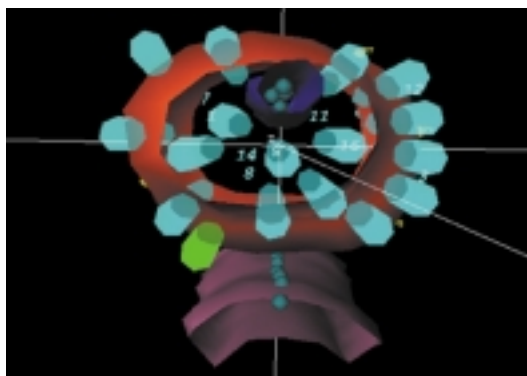
V90, V100, V150, V200: a PTV-nek a referenciadózis 90, 100, 150, 200%-át kapott térfogata (%); D90: a PTV 90%-át besugárzott dózis (%); D_{min} : minimális dózis a PTV-ben (%).

Indexek:

DNR: dose nonuniformity ratio = dózis-egyenletlenségi hányados

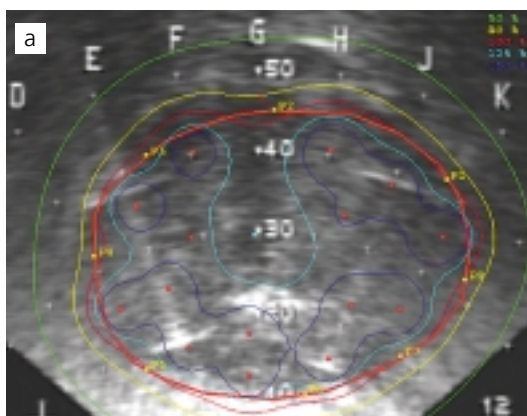
$$DNR = \frac{V_{150}}{V_{100}},$$

ahol V_{100} , V_{150} : a referenciadózis 100 illetve 150%-a által besugárzott térfogat (cm^3). Minél kisebb a DNR index értéke, annál egyenletesebb az eloszlás.

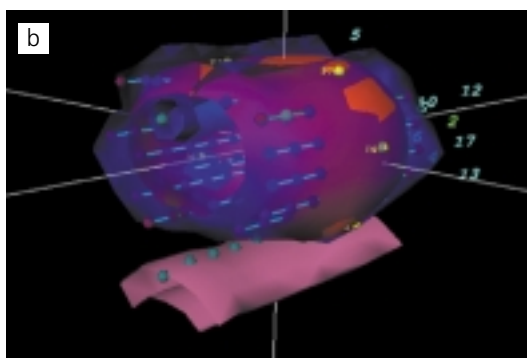


2. ábra.

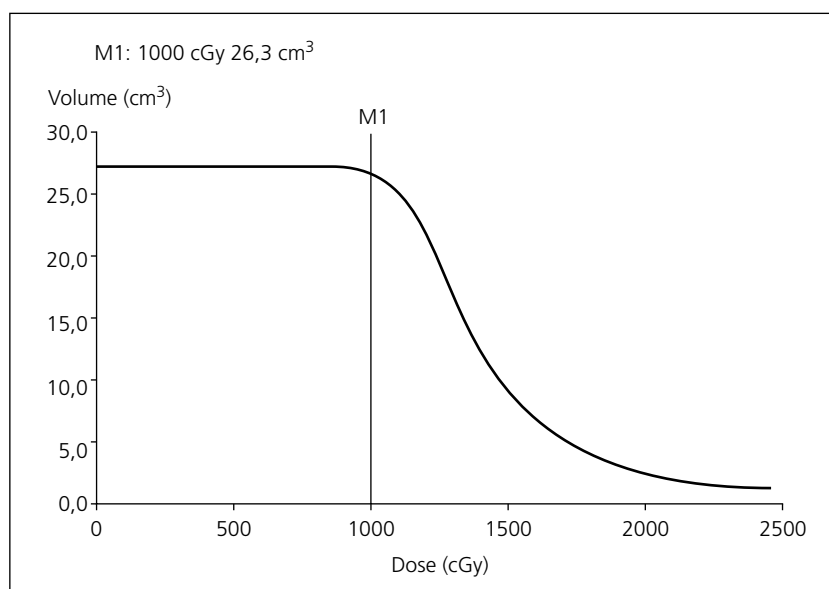
A kontúrok (prosztata – piros, rectum – rózsaszínű, urethra – sötét-kék), referenciapontok (kékesszürke) és az implantált tűk (világoskék) 3D-s képe



3. ábra. a. Dóziseloszlás a referencia UH-síkon: a vastag piros vonal a prosztata kontúrja – rajta a dózisnormalizáláshoz felvett sárga referenciapontok. b. 3D-s rekonstrukció: a kontúrok (prosztata – piros, rectum – rózsaszínű, urethra – sötét-kék), a referenciapontok (kékesszürke), a forrás megállási pozíciói (piros) és a referencia-izodózisfelület (áttetsző kék).



4. ábra. Kumulatív DVH a céltérfogatra ($V_p = 27,4 cm^3$). A prosztata térfogatának 96%-a kapja meg az előírt dózist ($CI = 0,96$)



DHI: dose homogeneity index = dózishomogenitási index:

$$DHI = \frac{V_{100}-V_{150}}{V_{100}},$$

minél nagyobb a DHI, annál homogénebb az eloszlás. A DNR és a DHI komplementer értékű indexek, nem független paraméterek.

CI: coverage index = lefedettségi index,

$$CI = \frac{V_{100}}{100}$$

azt mutatja meg, hogy a céltérfogat hányad része kapja meg a referenciadózist. A tervezés során cél a minél nagyobb CI-érték elérése. Maxi-

mális értéke 1, de ez gyakorlatilag nem érhető el a céltérfogaton belüli védendő szerv (urethra) toleranciadózisa miatt.

COIN: conformality index = konformalitási (illeszkedési) index (6),

$$COIN = \frac{PTV_{ref}}{V_{PTV}} \times \frac{PTV_{ref}}{V_{ref}} = CI \times \frac{PTV_{ref}}{V_{ref}},$$

ahol V_{ref} : a referenciadózis által besugározott térfogat, $V_{ref}=V_{100}$, PTV_{ref} : a PTV-nek a referenciadózissal besugározott térfogata, $PTV_{ref}=V_{PTV} \cap V_{ref}$ (a céltérfogat és a referenciadózisfelület által körbefogott térfogat közös része) (5. ábra).

A COIN index kifejezi a céltérfogat referenciadózissal történő lefedettségét, valamint azt is, hogy az egészséges szövetből mekkora rész kapja meg feleslegesen a referenciadózist. Minél nagyobb a COIN, annál konformálisabb a dóziseloszlás (ideális értéke 1, amikor a PTV lefedettsége 100%-os és a PTV-n kívüli szövetek kevesebbet kapnak az előírt dózissal).

A védendő szervek dózisparaméterei:

$D_{in vivo}^r$: a rectumban in vivo mért dózis (%), D_r : a rectum-referenciapontok számított maximális dózisa (%), D_u : az urethra-referenciapontok számított maximális dózisa (%), D_2 : a rectum legnagyobb dózist kapott 2 cm³-ének dózisa (%), $D_{0,1}$: az urethra legnagyobb dózist kapott 0,1 cm³-ének dózisa (%), míg D_1 : az urethra legnagyobb dózist kapott 1%-ának dózisa (%) (7. ábra).

A legfontosabb rizikószer az urethra, ezért a referenciapont dózisa mellett ennél kétféle térfogati dózisparamétert is számítottunk. A %-os dóziseket a referenciadózishoz ($D_{ref}=8-10$ Gy, 100%) viszonyítottuk.

A statisztikai elemzést Microsoft Excel, illetve Statistica 6.0 programokkal végeztük. A betegcsoport besugárzási terveiben kiszámítottuk a fenti paraméterek átlagát, standard deviációját, illetve minimális és maximális értékét. A pont- és térfogati dózisparaméterek között lineáris korrelációanalízist végeztünk.

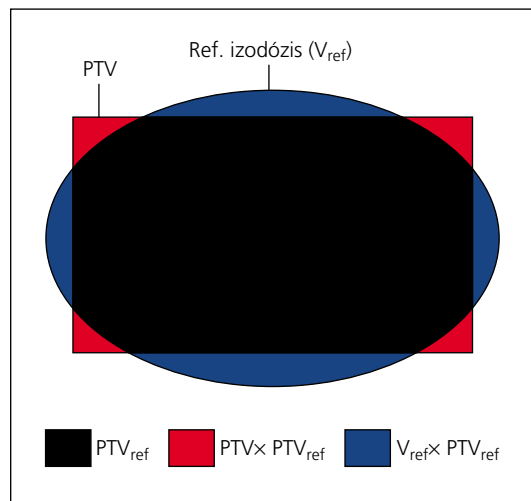
1. táblázat. Térfogati- és dózisparaméterek értékei 161 betegnél

	átlag	SD	min.	max.
V_p (cm ³)	25,5	10,5	6	65,4
V90 (%)	98	4	77	110
V100 (%)	94	5	65	99
V150 (%)	41	11	17	71
V200 (%)	14	5	5	33
D90 (%)	107	8	71	118
D_{min} (%)	82	10	44	96

V_p a prosztata térfogata, V90, V100, V150, V200 a PTV-nek a referenciadózis 90, 100, 150, 200%-át kapott térfogata, D90 a PTV 90%-át besugárzott dózis és D_{min} minimális dózis a PTV-ben

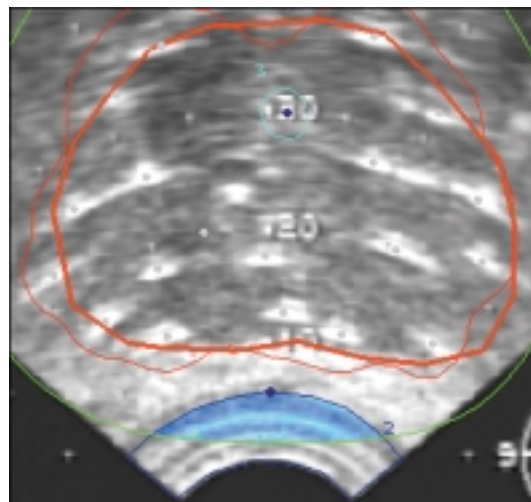
5. ábra.

A céltérfogat és a referencia-izodózis viszonya: a piros téglalap a céltérfogat, a kék ellipszis a referencia-izodózis által alkotott felület térfogata, a fekete alakzat pedig e kettő metszete



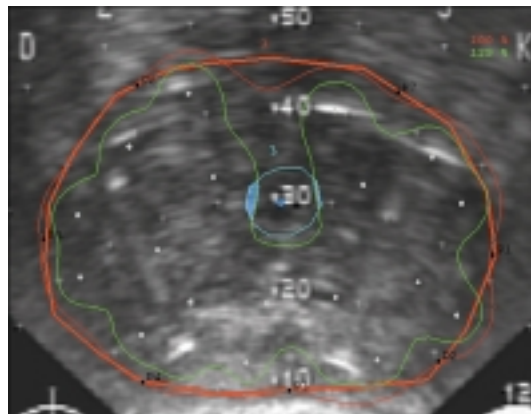
6. ábra.

A D_2 rectum-dózisparaméter ($D_2=59\%$) szemléltetése. A sötétkék a rectum, a zöld az 59%-os, a rectum 2 cm³-ét besugárzó izodózis, illetve a sötétkék pontok az urethra és a rectum referenciapontjai. A világoskék terület a rectum legnagyobb dózist kapott 2 cm³-es térfogatát jelöli ebben a síkban



7. ábra.

A D_1 urethra-dózisparaméter ($D_1=129\%$) szemléltetése. A világoskék az urethra, a zöld a 129%-os, az urethra 1%-át besugárzó izodózis, a világoskék pont az urethra referenciapontja, a világoskék terület pedig az urethra legnagyobb dózist kapott 1%-os térfogatát jelöli ebben a síkban



Eredmények

A sugárkezelést mind a 161 betegnél sikeresen elvégeztük. Az implantált tűk medián száma 16, a prosztata átlagtérfogata $25,5 \text{ cm}^3$ volt. Az átlag V90, V100, V150 és V200 98%, 94%, 41% és 14%, a D90 és $D_{\min}$ 107% és 82% volt (1. táblázat).

A DNR és DHI átlagértékei 0,39 és 0,57 voltak. Átlagosan a céltérfogat 94%-a kapta meg az előírt dózist (CI=0,94), az átlagos COIN 0,64 volt (2. táblázat).

A rectum- és urethra-pontokban a maximális dózisok átlaga 75% és 120% volt, illetve $D_2=49\%$ a rectumra, $D_{0,1}=128\%$ és $D_1=143\%$ az urethrára (3. táblázat).

A rizikószervek esetében megvizsgáltuk a számított pont- és térfogati dózisok közötti összefüggéseket. Lineáris korrelációvizsgálatot végeztünk közöttük mind az urethrára (8. ábra), mind a rectumra (9. ábra). A rectumra vonatkozó korrelációs együttható $R(D_r, D_2)=0,69$, míg az urethrára vonatkozó $R(D_u, D_{0,1})=0,55$, $R(D_u, D_1)=0,23$ volt. A rectumnál a kétféle dózisszámolás erős korrelációt mutatott, tehát a pont- és térfogati dózisszámítás egymást helyettesítheti. A rectumban mért átlagos dózis $2,67 \text{ Gy}$ (27%) volt, ami jóval kisebb a számított értéknél (75%), és nem mutatott tiszta korrelációt a pontosabb (egyéni anatómiától nem függő) számított értékekkel, $R(D_{\text{in vivo}}^r, D_r)=0,17$.

Megbeszélés

Lokalizált prosztatadaganatok sugárterápiájában fontos szerepe van a HDR BT-nek, amit általában teleterápiához „boost” kezelésként alkalmaznak, de néhány centrumban egyedüli modalitásként is használják (28, 43). A léptetőforrásos HDR (vagy PDR, pulsed dose rate) afterloading technika egyik előnye az HDR BT-vel szemben, hogy a katéterekben a sugárforrás megállási pozícióiban a besugárzási idők egyedi megválasztásával a dóziseloszlás alakja illeszthető a céltérfogat alakjához, ami konformális besugárzást eredményez. A megállási idők optimalizálási algoritmusok alkalmazásával számíthatók ki (13, 24, 33, 42). A tűzdelés leggyakrabban transzrektális UH-vezérléssel történik, és a besugárzástervezés is transzverzális UH-képeken alapul (14, 23, 28). Műanyag tűk alkalmazásával frakcionált kezelések is végezhetők, lehetővé téve a CT-alapú tervezést is (15). Bármilyen metszetképalkotó eljárást is használunk, a tervezés és a tervkiértékelés is 3D-ben történik. A dóziseloszlások szeletenkénti megtekintésén kívül dózis-térfogat paraméterek alkalmazásával a tervek kvantitatív módon is értékelhetők. A permanens prosztatatűzdelések jellemzésére használt paraméterek – pl. D90, D100,

	átlag	SD	min.	max.
Tűk száma	16*	2,99	7	23
DNR	0,39	0,08	0,2	0,58
DHI	0,57	0,11	0,27	0,87
CI	0,94	0,05	0,68	1,0
COIN	0,64	0,07	0,42	0,82

*medián; DNR: dose nonuniformity ratio = dózis-egyenletlenségi hányados, DHI: dose homogeneity index = dózishomogenitási index, CI: coverage index = lefedettségi index és COIN: conformity index = konformalitási (illeszkedési) index

	átlag	SD	min.	max.
$D_{\text{in vivo}}^r$ (%)	27	1	2	73
D_r (%)	75	11	37	116
D_u (%)	120	5	83	134
D_2 (%)	49	10	23	77
$D_{0,1}$ (%)	128	8	86	160
D_1 (%)	143	18	93	253

$D_{\text{in vivo}}^r$ a rectumban in vivo mért dózis, D_r a rectum-referenciapontok számított maximális dózisa, D_u az urethra-referenciapontok számított maximális dózisa, D_2 a rectum legnagyobb dózist kapott 2 cm^3 -ének dózisa, $D_{0,1}$ az urethra legnagyobb dózist kapott $0,1 \text{ cm}^3$ -ének dózisa és D_1 az urethra legnagyobb dózist kapott 1% -ának dózisa

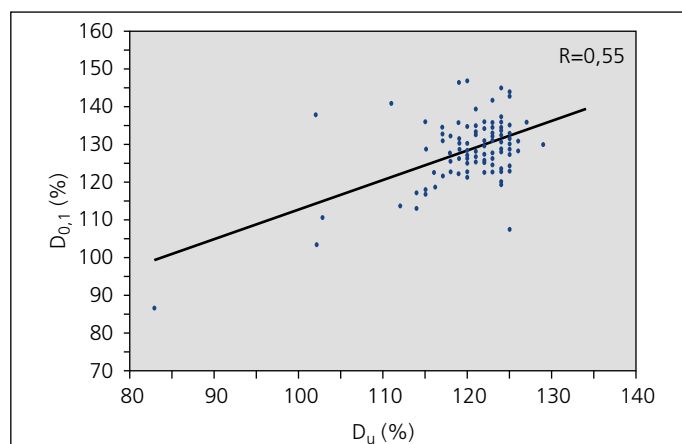
2. táblázat.

A tűszám és a dóziseloszlás minőségi indexei

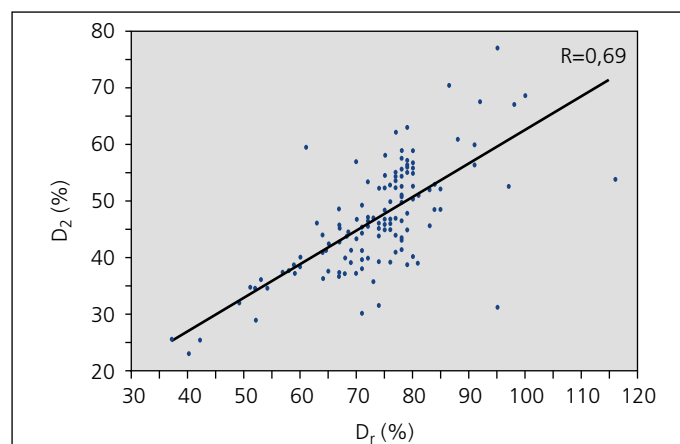
3. táblázat.

A rectum és urethra dózisparaméterei

8. ábra. A pont- és térfogati dózisparaméterek összehasonlítása az urethrára: korreláció az urethra-referenciapontok maximális dózisa és az urethra $0,1 \text{ cm}^3$ -ének dózisa között



9. ábra. A pont- és térfogati dózisparaméterek összehasonlítása a rectumra: korreláció a rectum-referenciapontok maximális dózisa és a rectum 2 cm^3 -ének dózisa között



4. táblázat.

Az irodalomban használt és számított dózis- és térfogati paraméterek prosztata HDR brachyterápiánál

V100, V150, V200 (4, 32, 35) – használhatók a HDR tűzdeléseknél is. Az irodalomban használt és számított dózis- és térfogati paramétereket részletesen a 4. táblázatban foglaltuk össze.

Prostata-BT-nél általánosan elfogadott, hogy a céltérfogat az egész dűlmirigy, de a dóziseloszlás homogenitása tekintetében már jelentős eltérések találhatók az irodalomban (25). A tük száma (4-24) és elhelyezése szerint többféle tűzdelési stratégia létezik. Kevés tű alkalmazásakor a tük perifériás elhelyezésével nagyobb lesz a dózis a perifériás zónában, míg nagyszámú tű egyenletes elosztásával az egész prosztata homogénen sugározható be.

Szerzők	Tűzdelések száma	Térfogati- és dózisparaméterek	Indexek	Védendő szervek dózisparaméterei
Akimoto (2)	70	V30, V80, V90, V100, V110, V120, V130, V150	–	–
Akimoto (3)	67	D5, D10, D20, D50	–	–
Baltas (6)	40	–	COIN	–
Charra-Brunaud (7)	24	V150	COIN, HI	V150(u)
Citrin (8)	10	V100, V125, V150	–	–
Demanes (12)	209	D90, V100, V150	–	–
Edmundson (14)	33	V100, V150	DNR	–
Fuller (15)	54	D90, V100, V150, D90	–	D50(u), D10(u)
Hsu (18)	5	–	–	Dr, Du
Hsu (19)	10	V100, V ₁₅₀	COIN, DHI	V ₈₀ (r), V ₁₅₀ (u), V ₈₀ (bl)
Kini (23)	20	V _{refr} , D90	CI, HI	–
Kolkman-Deurloo (24)	6	–	DNR, COIN	–
Mahmoudieh (26)	64	V100, V150, V200, D90	CI	V150(u), V150(r)
Martin (27)	140	V100	CI	Dr, Du, Dmean
Martinez (28)	10	D90, D80	–	D10(u)
Nickers (33)	166	V100, V150	–	–
Nickers (34)	260	V100, V110, V150	–	–
Pinkawa (36)	64	–	–	D1(u), D1(r)
Sathya (37)	138	–	CI	–
Sumida (39)	10	V150, V200	DHI, COIN	V150(u)
Yoshioka (44)	10	V100	CI, EI, HI, DNR	V150(u), V(r)75, V(b)75
Yoshioka (43)	22	V ₁₀₀ , V ₂₀₀	–	Dr, Du
Yoshioka (42)	43	V ₁₀₀ , V ₂₀₀	DNR	Dr, Du
Jelen közlemény	169	V90, V100, V150, V200 D90, Dmin	CI, DNR, DHI, COIN	Dr, Du, D ₂ (r), D _{0,1} (u), D1(u)

Charra-Brunaud és mtsai 24 betegnél végeztek számítógépes modellvizsgálatot az ideális tűszám meghatározására geometriai optimalizálást alkalmazva (7). A tűszámát 9 és 21 között változtatták, és ennek hatását vizsgálták a V150-re, a DHI-re és a COIN-ra. Alacsonyabb tűszámnál a V150 szignifikánsan megnőtt (9 tűnél 47%), de 15 tű fölött már nem volt a térfogatokban szignifikáns különbség (21 tűnél 29%). A tűk számának növelése homogénebb és konformálisabb dóziseloszlást eredményezett, de a 18 és 21 tűnél kapott HI és COIN értékek már alig különböztek egymástól. Eredményeiből az a következtetés vonható le, hogy a 15-18 körüli tűszám a legtöbb esetben megfelelő dóziseloszlást eredményez, bár az ideális tűszám függ a PTV méretétől és alakjától, valamint az urethra elhelyezkedésétől is. A mi vizsgálatainkban 16 medián tűszámnál az átlag V150 41%, a DHI 57% és a COIN 64% volt, szemben a Charra-Brunaud által 15 tűre kapott 34%, 63% és 72% értékekkel. Az eltérések oka lehet, hogy mi a tényleges tűpozíciók alapján számoltuk a dóziseloszlásokat, nem pedig ideális elrendezést feltételezve. Továbbá, esetenként grafikus optimalizálást is alkalmaztunk a 95%-os CI eléréséhez. Más szerzők a tűk számának és a klinikai mellékhatásoknak az összefüggését vizsgálták. Pinkawa és mtsai a tűk számának a növelésekor fokozott, a vizeletürítéssel összefüggő mellékhatásokat találtak, de kezeléseik során a tűk száma alacsony volt, ami mindig inhomogén dóziseloszlást eredményezett (36). Hasonló következtetésekre jutottak Ghilezan és mtsai, amikor növekvő gasztrourináris toxicitásról számoltak be a tűk számának a növelésekor (16).

Martinez és mtsai prosztata HDR monoterápiája során 10 betegnél az első és negyedik frakciónál határozták meg a D90-et, átlag 104 és 100%-ot kaptak (28). Nálunk ez az érték 107% volt.

A védendő szervek (urethra, rectum) dózisterhelésének jellemzésére nincsen általánosan elfogadott módszer. Edmundson és mtsai tanulmányukban urethra- és rectum-referenciapontban adják meg a dózisokat (14). Stromberg és mtsai tanulmányukban 99 tűzdelésre számított átlagos maximális urethra- és rectum-dózis az előírt dózis 111 és 62%-a volt (38). Martin és mtsai 35 betegnél 4 tűvel végeztek prosztatatűzdelést, és eredményeik alapján a maximális urethra-dózis két-háromszorosa, míg a maximális rectum-dózis 110-150%-a volt az előírt dózisnak (27). Pinkawa és mtsai szintén maximális pontdózisokat használtak az urethra és a rectum dózisterhelésének és a mellékhatások közötti összefüggéseknek a vizsgálatára (36). Más tanulmányokban már dózis-térfogat paramétereket használnak a kritikus szervek dózisainak megadására (28, 42). Martinez és mtsai az urethra dózisterhelését az urethra 10%-át besugárzott dózissal (D10) jellemezték (28). A GEC/ESTRO-EAU 2005-ben publikált ajánlása javasolja a rectum 2 cm³-ét, valamint az urethra 0,1 cm³-ét, ill. a berajzolt urethra-térfogat 1%-át besugárzott dózis megadását (25). Tanulmányunkban mi is ezeket a paramétereket használtuk.

Kini és mtsai 20 betegre számítottak átlagos térfogati indexeket, melyek értékei $CI=0,92$, $HI=0,80$ és $D_{min}=70\%$ (23). Mahmoudieh és mtsai inverz besugárzástervezést követően 44 betegnél határoztak meg térfogati paramétereket, a kapott átlagos V100, V150 és V200 94%, 28% és 6% volt (26). A 94%-os céltérfogat-lefedettség mellett a nagyobb dózissal besugarazott térfogatok alacsonyok voltak, melyek következménye a homogén dóziseloszlás. A mi betegeinknél átlagosan szintén 94% volt a V100, azaz a céltérfogat 94%-a kapta meg az előírt dózist. Érdemes ismét megjegyezni, hogy prosztata-brachyterápiánál nem mindenáron cél a 100%-os lefedettség elérése, mert a prosztátán átmenő urethra védendő szerv, és ennek dózist a tolerancia-dózisérték alatt kell tartani. Ennek teljesítése pedig 100%-os V100-nál nem mindig lehetséges.

A korrelációanalízis alapján a maximális rectumpont-dózisból következtethetünk a rectum legnagyobb dózist kapott 2 cm^3 -es térfogatát besugarazott dózisértékre ($R=0,69$). A rectum-referenciapontok a berajzolt térfogat felszínén helyezkednek el (1. és 6. ábra), és a maximális pontdózis általában megegyezik a rectum térfogatában kialakuló maximális dózissal, mivel a rectum pontjai közül a referenciapontok vannak legközelebb a tükhöz. A többi pontban a távolság növekedése miatt a dózisok kisebbek lesznek, de a 2 cm^3 -es térfogat minden része a referenciapontokhoz közel helyezkedik el. Az urethra esetében azonban más a helyzet. Itt a referenciapontok az urethra (valójában a Foley-katéter) közepén vannak (1. és 7. ábra), és a berajzolt urethra-térfogatban kialakuló maximális dózis geometriai okokból máshol alakul ki. Ezt mutatja az a tény is, hogy az urethra legnagyobb dózist kapott $0,1\text{ cm}^3$ -ére, ill. 1%-ára vonatkozó dózisérték (átlagosan 128% és 143%) is nagyobb, mint a referenciapontokban kialakuló maximális dózis (átlagosan 120%). Ez azzal magyarázható, hogy a referenciapontok a fenti térfogatokon kívül helyezkednek el. Az urethra-térfogatban kialakuló maximális dózisértékek pedig még nagyobbak lesznek, és nem hozhatók összefüggésbe a referenciapontokban kapott dózisokkal. Ezzel magyarázhatjuk az urethrara vonatkozó korrelációanalízis alacsony együtthatóit ($R=0,55$ és $0,23$). A valódi maximális dózisértékeket jobban közelíti a D1 (143%) paraméter a $D_{0,1}$ -del (128%) szemben. A valóságos viszonyokat jobban lehetne közelíteni, ha a DVH-számolásokat csak az urethra falára végeznénk el, vagyis a berajzolt térfogattól kivonnánk a katéter térfogatát, vagy dózis-térfogat helyett dózisz-felszín hisztogramot alkalmaznánk. A jelenlegi tervezőrendszerünk (PLATO Brachytherapy Planning System v14.2.6, Nucletron, Veenendaal, The Netherlands) azonban egyik megoldást sem teszi lehetővé.

Eredményeink alapján a rectum dózisterhelése a referenciapontra számított dózisértékkel jellemezhető. A rectumban mért átlagos dózis azonban jóval kisebb volt a számított maximális értékénél (27% vs. 75%), ami annak a következménye, hogy a kezelés előtt kivettük az UH-szondát, és a

helyére vezettük be az in vivo dózismérőt, így a rectumfal a kezelés alatt lényegesen távolabb került a tüktől. A rectum valódi dózisterhelése csak CT- vagy MR-alapú tervezéssel határozható meg, melynek bevezetése folyamatban van.

Eredményeink alapján az urethra dózisének meghatározására a D1 térfogati paraméter használata bizonyult jobbnak. Mivel az urethra-pontokat minden UH-síkon az urethra középpontjába helyeztük el, így nyilvánvalóan kevesebb dózist kapnak, mint az urethra térfogatának azon pontjai, melyek közelebb vannak a forrás megállási pozícióihoz.

Következtetések

Az UH-ra alapozott besugárzástervezés a legtöbb esetben megfelelő dóziseloszlást eredményezett a homogenitás és konformitás szempontjából, emellett a védendő szervek dózisa is a megengedett értékek alatt maradt. A rectum dózisterhelése a referenciapontra számított dózisértékkel jól jellemezhető, de az urethra dózisének meghatározására inkább a D1 térfogati paraméter használatát javasoljuk. A dózis-térfogat paraméterek és a klinikai mellékhatások közötti összefüggések meghatározása további vizsgálatokat igényel.

Irodalom

1. Ágoston P, Major T, Somogyi A, et al. Brachyterápiás boost besugárzás nagy kockázatú, lokalizált prosztatarák kezelésében: első hazai tapasztalatok. Magyar Onkológia 48:81-88, 2004
2. Akimoto T, Ito K, Saitoh JI, et al. Acute genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: Correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:463-471, 2005
3. Akimoto T, Katoh H, Noda SE, et al. Acute genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: Second analysis to determine the correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:472-478, 2005
4. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 57:315-321, 2000
5. Aström L, Pedersen D, Mercke C, et al. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. Radiother Oncol 74:157-161, 2005
6. Baltas D, Kolotas C, Geramani K, et al. A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:515-524, 1998
7. Charra-Brunaud C, Hsu ICJ, Weinberg V, et al. Analysis of interaction between number of implant catheters and dose-volume histograms in prostate high-dose-rate brachytherapy using a computer model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:586-591, 2003
8. Citrin D, Ning H, Guion P, et al. Inverse treatment planning based on MRI for HDR prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1267-1275, 2005
9. Crook JM, Potters L, Stock RG, et al. Critical organ dosimetry in permanent seed prostate brachytherapy: Defining the organs at risk. Brachytherapy 4:186-194, 2005

10. Degera S, Boehmerb D, Roigas J, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 47:441-448, 2005
11. Demanes DJ, Rodriguez RR, Altieri GA. High dose rate prostate brachytherapy: the California Endocurietherapy (CET) Method. *Radiother Oncol* 57:289-296, 2000
12. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, et al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California Endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1306-1316, 2005
13. Edmundson GK, Rizzo NR, Teahan M, et al. Concurrent treatment planning for outpatient high-dose-rate prostate template implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:1215-1223, 1993
14. Edmundson GK, Yan D, Martinez AA. Intraoperative optimization of needle placement and dwell times for conformal prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:1257-1263, 1995
15. Fuller DB, Jin H, Koziol JA, et al. CT-ultrasound fusion prostate brachytherapy: A dynamic dosimetry feedback and improvement method. A report of 54 consecutive cases. *Brachytherapy* 4:207-216, 2005
16. Ghilezan M, Vargas C, Gustafson G, et al. Chronic toxicity profile and biochemical outcome in favorable-stage prostate cancer patients undergoing monotherapy with HDR or LDR (Pd103) brachytherapy at William Beaumont Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* S52: oral presentation 104, 2004
17. Hoskin PJ. High-dose-rate brachytherapy boost treatment in radical radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 57:285-288, 2000
18. Hsu IC, Lessard E, Weinberg V, et al. Comparison of inverse planning simulated annealing and geometrical optimization for prostate high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 3:147-152, 2004
19. Hsu IC, Pickett B, Shinohara K, et al. Normal tissue dosimetric comparison between HDR prostate implant boost and conformal external beam radiotherapy boost: potential for dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:851-858, 2000
20. Hsu ICJ, Cabrera AR, Weinberg V, et al. Combined modality treatment with high-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced prostate cancer. *Brachytherapy* 4:202-206, 2005
21. Jo J, Hiratsuka J, Fujii T, et al. High-dose-rate Iridium-192 afterloading therapy combined with external beam radiotherapy for T1c-T3bN0M0 prostate cancer. *Urology* 64:556-560, 2004
22. Khoo VS. Radiotherapeutic techniques for prostate cancer, dose escalation and brachytherapy. *Clin Oncol* 17:560-571, 2005
23. Kini VR, Edmundson GK, Vicini FA, et al. Use of three-dimensional radiation therapy planning tools and intraoperative ultrasound to evaluate high-dose-rate prostate brachytherapy implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:571-578, 1999
24. Kolkman-Deurloo IKK, Deleye XGJ, Jansen PP, et al. Anatomy based inverse planning in HDR prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 73:73-77, 2004
25. Kovács G, Pötter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 74:37-148, 2005
26. Mahmoudieh A, Tremblaya C, Beaulieu L, et al. Anatomy-based inverse planning dose optimization in HDR prostate implant: A toxicity study. *Radiother Oncol* 75:318-324, 2005
27. Martin T, Hey-Koch S, Strassmann G, et al. 3D interstitial HDR brachytherapy combined with 3D external beam radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 176:361-367, 2000
28. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:61-69, 2001
29. Mate TP, Gottesman JE, Hattton J, et al. High-dose-rate afterloading 192-Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:525-533, 1998
30. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. The impact of radiation dose to the urethra on brachytherapy-related dysuria. *Brachytherapy* 4:45-50, 2005
31. Morton GC. The emerging role of high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 17: 219-227, 2005
32. Nag S, Bice W, Dewyngaert K, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:221-230, 2000
33. Nickers P, Lenaerts E, Thissen B, et al. Does inverse planning applied to Iridium192 high dose rate prostate brachytherapy improve the optimization of the dose afforded by the Paris system? *Radiother Oncol* 74:131-136, 2005
34. Nickers P, Thissen B, Jansen N, et al. 192-Ir or 125-I prostate brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy in locally advanced prostatic cancer: A dosimetric point of view. *Radiother Oncol* 78:47-52, 2006
35. Papagikos MA, deGuzman AF, Rossi PJ, et al. Dosimetric quantifiers for low-dose-rate prostate brachytherapy: Is V100 superior to D90? *Brachytherapy* 4:252-258, 2005
36. Pinkawa M, Fishedick K, Treusacher P, et al. Dose-volume impact in high-dose-rate Iridium-192 brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy for localized prostate cancer - a phase II study. *Radiother Oncol* 78:41-46, 2006
37. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing Iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 23:1192-1199, 2005
38. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, et al. Ultrasound-guided high-dose-rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:161-171, 1995
39. Sumida I, Shiomi H, Yoshioka V, et al. Optimization of dose distribution for HDR brachytherapy of the prostate using Attraction-Repulsion Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:643-649, 2006
40. Vargas CE, Galalae R, Demanes J, et al. Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1474-1482, 2005
41. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, et al. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1200-1208, 2001
42. Yoshioka Y, Nishimura T, Kamata M, et al. Evaluation of anatomy-based dwell position and inverse optimization in high-dose-rate brachytherapy of prostate cancer: a dosimetric comparison to a conventional cylindrical dwell position, geometric optimization, and dose-point optimization. *Radiother Oncol* 75:311-317, 2005
43. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:213-220, 2003
44. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:675-681, 2000