

VPLIV ŠTEVILA OBSEVALNIH POLOŽAJEV NA PARAMETRE INVERZNIH BRAHITERAPEVTSKIH OBSEVALNIH PLANOV RAKA PROSTATE

THE EFFECT OF DWELL POSITIONS ON PARAMETERS IN INVERSE PLANNING OF PROSTATE CANCER BRACHYTHERAPY

Valerija Žager Marciuš^{1,2}, Sabina Androjna¹, Teja Lapornik², Primož Marolt³

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za radioterapijo, Oddelek za teleradioterapijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Oddelek za radiološko tehnologijo, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

³ Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za radioterapijo, Oddelek za brahiradioterapijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca/Correspondence: dr. Valerija Žager Marciuš, univ. dipl. org., dipl. inž. rad. E-mail naslov: vzager@onko-i.si / valerija.zager@zf.uni-lj.si

Prejeto/Received: 20.6.2017

Sprejeto/Accepted: 4.9.2017

POVZETEK

Uvod: Brahiradioterapija (BRT) je eden izmed načinov zdravljenja raka prostate, kjer sta glede na hitrost doze najbolj uveljavljeni tehniki z visoko (high dose rate – HDR) in nizko hitrostjo doze (low dose rate – LDR). Pred časom se je poleg HDR v Sloveniji uporabljala tudi tehnika s pulzno hitrostjo doze (pulse dose rate – PDR), ki pa se od slednje ne razlikuje le v hitrosti doze, temveč tudi v številu obsevalnih položajev radioaktivnega vira ¹⁹²Ir.

Namen: Namen raziskave je bil primerjati obsevalna načrta, narejena na podlagi HDR in PDR protokolov pri istem bolniku. Zanimalo nas je ali se obsevalna načrta z različnim številom položajev, velikostjo vira in razmiki med viri v aplikatorju razlikujeta v pokritosti tarčnega volumna in dozi na kritične organe.

Metode dela: V raziskavo je bilo vključenih 20 bolnikov z rakom prostate, zdravljenih z brahiradioterapijo. Pri vsakem bolniku sta bila narejena dva obsevalna načrta. Prvi je bil narejen na podlagi PDR protokola za načrtovanje BRT raka prostate, pri drugem načrtu pa smo uporabili HDR protokol. Podatke smo pridobili iz baze sistema ARIA. Statistično analizo smo izvedli v računalniškem programu IBM SPSS Statistics 21.0 in statistično značilnost ocenili pri p-vrednosti $p = 0,05$. Uporabili smo Kolmogorov-Smirnov, Wilcoxonov in parni t-test. Med seboj smo primerjali parametre dozno volumskega histograma.

Rezultati in razprava: Izvedeni statistični testi potrjujejo, da obstajajo statistično značilne razlike med protokoloma načrtovanja HDR in PDR za parametre D2cc mehurja, D1 uretre ter D100 in V100 planirnega tumorskega volumna (PTV), medtem ko razlike med protokoloma pri parametrih D1cc in D2cc danke, ter D90 PTV ne kažeta statistično značilnih razlik.

Zaključek: Prišli smo do zaključka, da se obsevalna protokola za načrtovanje obsevanja s spremenjenim številom položajev vira v aplikatorju razlikujeta v pokritosti tarčnega volumna in dozi na kritične organe. Obsevalni načrt po HDR protokolu se je izkazal za boljši način načrtovanja obsevanja, saj bolje pokrije tarčni volumen. Kljub višjim dozam na kritične organe, le-te ostajajo znotraj dovoljenih omejitev.

Ključne besede: Brahiterapija, rak prostate, inverzno planiranje, obsevalni položaji, PDR, HDR

ABSTRACT

Introduction: Brachyradiotherapy is one of the options in prostate cancer treatment, with the two usable techniques, HDR (high dose rate) and LDR (low dose rate). Another technique, called PDR (pulse dose rate), was also practiced at the Institute of Oncology Ljubljana in recent years, which differs from HDR not only in dose rate, but also in the activity of the source ¹⁹²Ir and the number of dwell positions.

Purpose: The purpose of this research was to compare and evaluate irradiation treatment plans based on the two major methods, HDR and PDR. The study aimed to establish the indications, similarities and differences between both competitive techniques which differ in the number of dwell positions, representing extreme ends of the spectrum with respect to target volume coverage and critical organ dose in radiation therapy.

Methods: The sample included 20 patients, treated with brachyradiotherapy. For each patient two observational irradiation treatment plans with planning system Aria were developed, one with HDR and the other one with PDR planning protocol. Additionally, statistical analysis of the measurements in program IBM SPSS 21.0 was performed, comparing the techniques with paired Kolmogorov-Smirnov and Wilcoxon's paired t-test.

Results and discussion: The results of the study show some statistical differences between HDR and PDR planning protocols, taking into consideration the following parameters of DVH (dose volume histogram): D2cc bladder, D1 urethra, D100 and V100 planning target volume. On the other hand, there are no statistically significant differences in parameters D1cc and D2cc rectum and in D90 planning target volume between the techniques.

Conclusion: The research findings confirm the differences between PDR and HDR with different number of dwell positions in some parameters of DVH and the advantage of HDR technique, which still remains the gold standard in brachytherapy.

Key words: Brachytherapy, prostate cancer, inverse planning, dwell positions, PDR, HDR

UVOD

Karcinom prostate je najpogostejši rak pri moških v Sloveniji (Žakelj, 2015). Incidenca pri nas in po svetu raste zaradi staranja prebivalstva, predvsem pa zaradi zgodnje diagnostike raka s PSA-testom. Dejavniki tveganja so starost, rasa, hormonski vplivi in dednost. Več kot 95% karcinomov prostate predstavlja adenokarcinom, medtem ko so ostale vrste tumorjev redke (Kragelj in sod., 2009; Hamstra in Ray, 2012).

Brahiterapija (BRT) je eden izmed načinov zdravljenja raka prostate in se večinoma uveljavlja v kombinaciji skupaj s teleradioterapijo (Yoshioka et al., 2014). Prednost brahiterapije pred teleradioterapijo je v konformni razporeditvi doze glede na tarčni volumen. Zaradi fiksnega odnosa med tumorskim volumnom in vodili vira sevanja je varnostni rob lahko zanemarljiv in bistveno manjši kot pri teleradioterapiji. V primerjavi s teleradioterapijo je porazdelitev doze bolj heterogena, v tarčnem volumnu največja, izven njega pa ostreje zamejena. To zagotavlja manjšo poškodbo zdravih tkiv v okolici tumorja (Fras, 2004).

V BRT uporabljamo zaprte vire različnih aktivnosti, ki določajo hitrost doze in je razdeljena v štiri skupine:

1. BRT z nizko hitrostjo doze (angl. low dose rate, LDR), ki znaša med 0,4–2 Gy/h,
2. BRT s srednjo hitrostjo doze (angl. medium dose rate, MDR), ki znaša med 2–12 Gy/h,
3. BRT z visoko hitrostjo doze (angl. high dose rate, HDR), ki znaša 12 Gy/h in več,
4. BRT s pulzno hitrostjo doze (angl. pulse dose rate, PDR), kjer je doza izsevana z velikim številom manjših frakcij, ti pa si sledijo v kratkih presledkih, kar posnema neprekinjeno obsevanje z nizko hitrostjo doze, navaja Fras (2004).

Za BRT prostate sta se v zadnjem času uveljavili predvsem tehniki LDR in HDR. Prva temelji na trajno vstavljenih radioaktivnih virih, kot so paladijeva (^{103}Pd) in jodova (^{125}I) zrna. HDR se uporablja skupaj z izvorom ^{192}Ir idij preko afterloading naprave. Le-ta omogoča avtomatizirano polnjenje predhodno vstavljenih nosilcev virov sevanja (Morton in Hoskin, 2013; Butler in Merrick, 2016; Lee, 2004).

Pred leti se je na Onkološkem inštitutu v Ljubljani za brahiterapevtsko zdravljenje raka prostate uporabljala tehnika PDR. Le-ta se je za intersticijsko zdravljenje povsem opustila, še vedno pa se izvaja v sklopu intrakavitarnih brahiterapije pri ginekoloških rakih, predvsem za področje materničnega vratu. Trenutno je za obsevanje raka prostate v uporabi izključno tehnika HDR.

Tehniki PDR in HDR se med seboj razlikujeta predvsem v hitrosti doze. Poleg različnega biološkega učinka na zdrava tkiva in tarčo, ki nastane kot posledica različne hitrosti doze, se tehniki razlikujeta še po številu položajev virov v aplikatorju in razmikom med njimi (v načrtovalnem sistemu označen kot step size) ter po velikosti vira. Razlike med obema načinoma so prikazane v Tabeli 1 (Fras, 2004; Mazon et al., 2002; IAEA, 2013; Clark, 2016).

Tabela 1: Razlike med PDR in HDR

	PDR	HDR
hitrost doze [Gy/h]	0,4–2	≥ 12
aktivnost [Ci]	1	10
step size [cm]	0,3	0,5
velikost vira [mm]	0,5 × 0,5 mm v kapsuli 0,9 × 2,9 mm	0,6 × 3,5 mm v kapsuli 0,9 × 4,5 mm

NAMEN

Namen raziskave je bil primerjati obsevalna načrta, narejena na podlagi HDR in PDR protokolov z inverznim načrtovanjem obsevanja pri istem bolniku. Zanimalo nas je ali se obsevalna načrta z različnim številom položajev, velikostjo vira in razmiki med viri v aplikatorju razlikujeta v pokritosti tarčnega volumna in dozi na kritične organe.

Predvidevali smo, da se bosta obsevalna načrta, narejena po protokolih za HDR in PDR, razlikovala v pokritosti tarčnega volumna in dozi na kritične organe.

H0: Obsevalna načrta, izdelana na podlagi HDR in PDR protokola se med seboj ne razlikujeta.

H1: Obsevalna načrta, izdelana na podlagi HDR in PDR protokola se med seboj razlikujeta.

MATERIALI IN METODE

Zajem podatkov

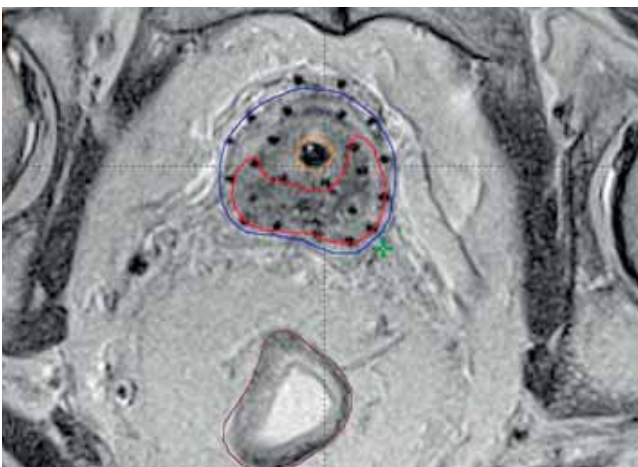
V raziskavo smo vključili podatke 20 naključno izbranih obsevalnih načrtov bolnikov z rakom prostate, zdravljenih z BRT, ki smo jih označili s številkami od 1 do 20. Podatke smo zbirali od novembra 2015 do marca 2016 in jih pridobili iz baze sistema ARIA, programa Brachyvision verzije 10.1, na računalniških enotah načrtovalnice radiofizikov BRT oddelka Onkološkega inštituta v Ljubljani. Za zajem numeričnih podatkov smo pridobili ustrezna dovoljenja vodstva radioterapevtskega oddelka in obenem nismo posegali v etično področje o zaščiti bolnikovih podatkov. Uporabili smo deskriptivno metodo dela in pregled strokovne literature.

Postopek izdelave obsevalnega načrta

Proces BRT zdravljenja se začne z implantacijo igel (slika 1) preko fiksirane matrike pod nadzorom transrektalnega ultrazvoka in magnetnoresonančnega slikanja (MRI). Narejene so sekvence fast recovery fast spin echo (T2 FRFSE) space debeline 1 mm za rekonstrukcijo aplikatorjev in fast spin echo (FSE) debeline 3,9 mm za vrisovanje tarče in okoliških tkiv. Zdravnik radioterapevt na transverzalne reze slik FSE vriše PTV (planirani tarčni volumen), ki predstavlja le prostato brez dodatnih robov, in kritične organe (angl. organs at risk, OAR), mehur in danko, kjer je obrisana skrajno zunanja mukozna stena. Pri uretri se za vrisovanje upošteva zunanja površina Foleyevega katetra z dodanim robom, da se z gotovostjo zajame celotna sečnica (Kovács et al., 2005). Slika 2 predstavlja MR T2 obteženo FSE sliko z vrisano tarčo in kritičnimi organi v okolici. Opisani potek velja za oba načina, tako za HDR, kot za PDR in se izvaja v programu BrachyVision,

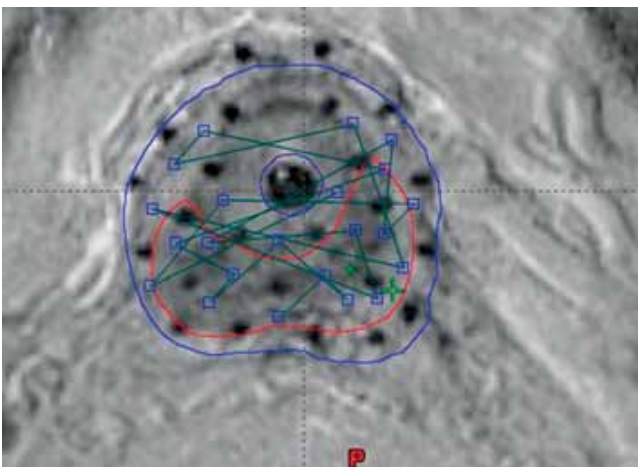


Slika 1: Vstavljene igle v prostati



Slika 2: Vrisan PTV in OAR na T2 FSE obteženi MR sliki (sliki vir: OI Ljubljana)

proizvajalca Varian (ZDA), v katerem poteka tudi postopek načrtovanja. Rekonstrukcijo aplikatorjev naredijo fiziki in dozimetriji oddelka za radiofiziko BRT oddelka Onkološkega inštituta v Ljubljani, v skladu z veljavnimi protokoli ter je bila za namen raziskave nespremenjena. Enako velja za določitev pozicij v aplikatorjih, položaj prve pozicije in bazalnih točk. Bazalne točke se geometrično določi kot težišča vseh možnih trikotnikov, katerih oglišča predstavljajo sosednje aplicirane



Slika 3: Bazalne točke (vir: OI Ljubljana)

igle, navaja Bownes s sodelavci (2012) in so prikazane na sliki 3. Obsevalni načrt normaliziramo na 118 % predpisane doze, na bazalne točke, kar izhaja iz Pariškega dozimetričnega sistema (Pötter et al., 2002).

Za namen raziskave smo na podlagi optimiziranega HDR kliničnega načrta naredili simulacijo novih obsevalnih načrtov z uporabo HDR in PDR inverznih protokolov za načrtovanje obsevanja. Ta se izvede z nastavitvijo omejitev za PTV in OAR, računalniški algoritem pa namesto ročnega prilagajanja optimizira čase zadrževanja vira v določeni poziciji (De Boeck et al., 2014).

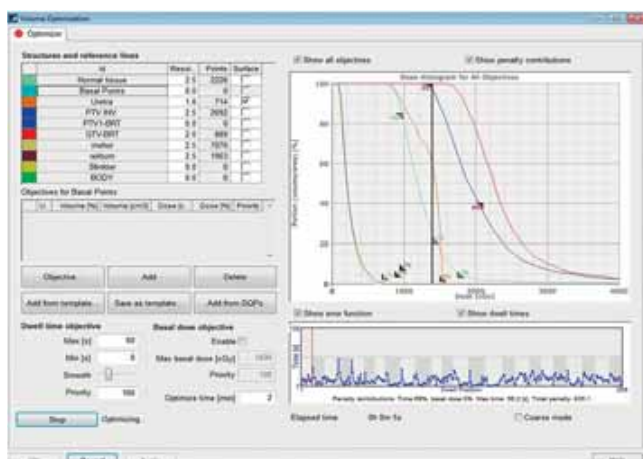
Kot posledico krajšega vira smo spremenili število pozicij v aplikatorju, kar nam je omogočalo zmanjšanje razmika med posameznimi pozicijami iz 5 na 3 mm. V postopku inverznega načrtovanja smo spremenili tudi čas maksimalnega zadrževanja vira v posamezni poziciji iz HDR protokola (23 sekund), na PDR protokol (60 sekund), zaradi manjše aktivnosti PDR vira in z namenom, da zmanjšamo dozo na površino ter tako preprečimo nekrozo tkiva. Funkcijo glajenja, s katero želimo zmanjšati variabilnost med posameznimi časi zadrževanja vira med sosednjimi pozicijami, smo pri PDR protokolu načrtovanja povečali glede na HDR protokol. Razlog za povečanje so manjši viri in posledično večja razdalja med viri v vstavljenih iglah, kar omogoča konformnejšo izodozno razporeditev.

Čas optimizacije načrtovanja smo zaradi relevantnosti raziskave in glede na izkušnje načrtovalcev pri obeh načinih nastavili na 15 minut. Ta je približno dvakrat daljši, kot pri klinični uporabi HDR protokola načrtovanja zaradi večjega števila pozicij vira sevanja pri PDR protokolu načrtovanja. Večje število pozicij podaljša čas optimizacije zaradi povečanega števila kombinacij izračuna časa zadrževanja vira v posameznih pozicijah.

Tabela 2 prikazuje omejitve, ki smo jih upoštevali pri izdelavi obsevalnega načrta. Prikazuje, kolikšen volumen tarče mora prejeti določeno dozo (gross tumor volume - GTV, PTV) oz. kolikšna je še sprejemljiva doza za OAR (danka, mehur, sečnica). Črki L (lower) in U (upper) označujeta spodnjo in zgornjo mejo za doseganje kriterijev plana. Pri optimizaciji v RTPS Eclipse se pomembnost tarčnih volumnov oz. OAR vrednoti s t.i. utežjo; tarčni volumni in OAR z višjo utežjo imajo prednost in jih smatramo za pomembnejše, kot tiste z nižjo utežjo.

Tabela 2: Omejitve pri inverznem planiranju (vir: OI Ljubljana)

HDR 14 Gy	Volumen	Doza	Obtežitev
GTV-BRT L	100%	100%	200
GTV-BRT U	40%	150%	200
PTV INV L	100%	100%	200
PTV INV U	40%	150%	200
normalno tkivo L	85%	9,8 Gy	100
normalno tkivo U	3%	17,5 Gy	100
danka U	1cc	8 Gy	100
danka L	2cc	7,5 Gy	100
dehur U	2cc	6,6 Gy	100
sečnica	1%	15 Gy	100



Slika 4: Uporabniški vmesnik pri inverznem načrtovanju (vir: Ol Ljubljana)

Slika 4 prikazuje uporabniški vmesnik optimizatorja načrtovalnega sistema Brachyvision, v katerem se z računalniškim algoritmom preračunavajo najbolj optimalni časi zadrževanja vira v določeni poziciji.

Tabela 3 prikazuje dozne omejitve za OAR in priporočila pokritosti PTV Onkološkega inštituta v Ljubljani. Glede na podane vrednosti tolerančnih mej smo ocenili ustreznost pridobljenih obsevalnih načrtov.

Tabela 3: Priporočila za pokritost PTV in dozne omejitve za OAR (vir: Ol Ljubljana)

PTV 1	V90 > 95% V100 > 90% D90 > 100% D100 > 70%
mehur D2cc	7,4 Gy (PDR) in 6,7 Gy (HDR)
danka D2cc	9,4 Gy (PDR) in 8,5 Gy (HDR)
danka D1cc	9,5 Gy (PDR) in 8,8 Gy (HDR)
sečnica	110% izodoza izven uretre

Iz obsevalnih načrtov smo pridobili podatke o dozi na OAR in pokritosti PTV za oba obsevalna načrta. Na podlagi parametrov DVH je bilo tako mogoče preveriti in oceniti, kateri načrt je optimalnejši v smislu zagotavljanja ustrezne doze v tarči in čim nižje doze v OAR.

Domnevali smo, da bo pri večjem številu obsevalnih položajev (uporaba PDR protokola za načrtovanje) obsevalni načrt ustrežnejši, saj je možno ustvariti takšno porazdelitev doze, kjer se predpisana doza bolje prilagaja obliki tarče.

Med seboj smo primerjali obsevalna načrta za istega bolnika glede na parametre DVH:

- PTV: D_{90} , D_{100} , V_{100}
- Mehur: D2cc (2cm³), D1cc (1cm³),
- Danka: D2cc (2cm³), D1cc (1cm³),
- Sečnica: D1cc (1cm³).

D_{90} – doza, ki pokriva 90% PTV

D_{100} – doza, ki pokriva 100% PTV

V_{100} – odstotek volumna PTV, ki ga pokriva predpisana izodoza

D2cc predstavlja minimalno dozo, ki jo prejme 2 cm³ najbolj obsevanega področja

D1cc predstavlja minimalno dozo, ki jo prejme 1 cm³ najbolj obsevanega področja, navajajo Lee (2004), Hoskin et al. (2013) in RCR (2012).

Statistična analiza

Statistično analizo smo izvedli s pomočjo računalniškega programa IBM SPSS Statistics 21.0 in statistično značilnost ocenili pri običajni stopnji tveganja 5%. Za obdelavo podatkov smo uporabili osnovne statistične teste Shapiro Wilk test za preverjanje normalnosti porazdelitve podatkov ter parni t-test v primeru normalno razporejenih podatkov, v nasprotnem primeru pa Wilcoxonov test dveh vzorcev.

REZULTATI

Rezultate smo predstavili grafično (graf z ročaji) in s tabelami, posebej za tarčni volumen in kritične organe.

PTV

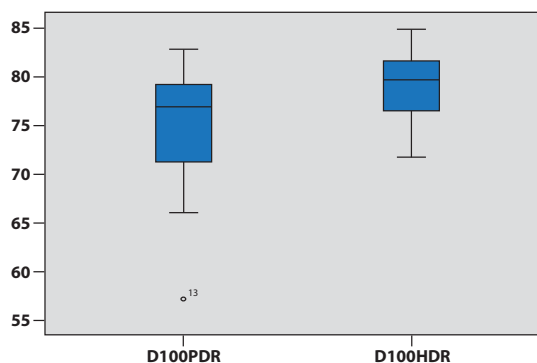
Pri PTV smo preverjali parametre D_{90} , D_{100} in V_{100} . Za vse smo izračunali osnovno statistiko, ki jo lahko razberemo iz tabele 4:

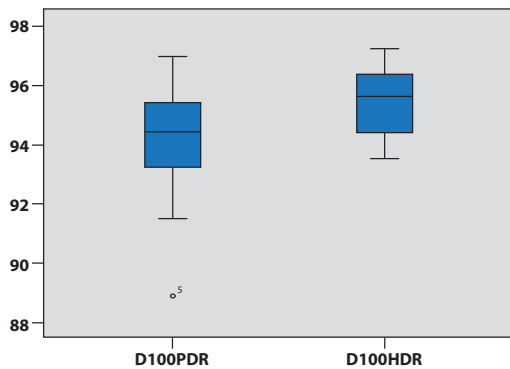
Tabela 4: Povprečja in standardni odklon za parametre PTV (D_{90} , D_{100} , V_{100})

		Povprečje ± SD	p-vrednost
D90 [%]	PDR	103,43 ± 1,80	0,127
	HDR	104,01 ± 1,05	
D100 [%]	PDR	74,94 ± 6,63	0,002
	HDR	79,04 ± 3,86	
V100 [%]	PDR	94,10 ± 1,85	0,001
	HDR	95,47 ± 1,10	

Opombe: SD = standardni odklon, p – statistična pomembnost

Parni t-test s p-vrednostjo 0,127 dokaže, da ne obstajajo statistično značilne razlike med PDR in HDR odvisnima parametra D_{90} .





Slika 5: Grafikon z ročaji, levo parameter D_{100} in desno V_{100}

Pri parametru D100 je Wilcoxonov test zavrnil ničelno hipotezo in potrdil statistično značilne razlike med vzorcema ($p = 0,002$), enako smo ugotovili tudi s parnim t-testom pri parametru V_{100} ($p = 0,001$).

Mehur

V tabeli 5 so prikazani izračuni povprečja in standardnega odklona pri parametru za oceno prejete doze na mehur – D2cc.

Tabela 5: Povprečja in standardni odklon za parametre mehurja D2cc

		Povprečje (Gy) ± SD	p-vrednost
D2cc [cGy]	PDR	652,03 ± 65,79	0,003
	HDR	664,93 ± 69,29	

Opombe: SD = standardni odklon, p – statistična pomembnost

T-test potrdi statistično značilne razlike pri parametru D2cc PDR in HDR načina ($p = 0,003$).

Danka

Tabela 6 prikazuje izračunano povprečje in standardni odklon pri parametrih za oceno prejete doze na danko – D1cc in D2cc.

Tabela 6: Povprečja in standardni odklon za parametre danke (D1cc, D2cc)

		Povprečje (Gy) ± SD	p-vrednost
D1cc [cGy]	PDR	657,75 ± 92,1	0,291
	HDR	661,86 ± 90,30	
D2cc [cGy]	PDR	575,75 ± 85,18	0,383
	HDR	579,93 ± 82,73	

Opombe: SD = standardni odklon, p – statistična pomembnost

Izvedena statistična parna t-testa ne pokažeta statistično značilnih razlik med parametroma obeh tehnik.

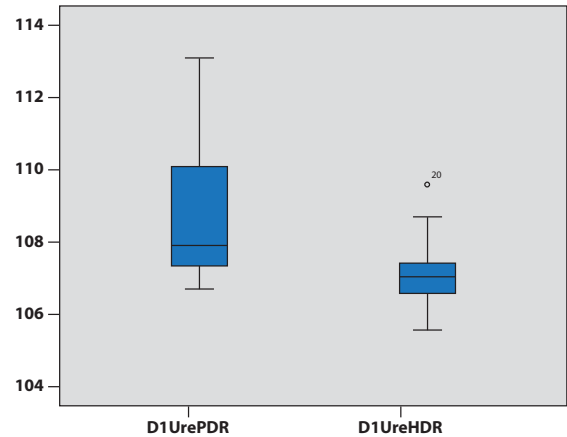
Sečnica

Tabela 7 prikazuje izračunano povprečje in standardni odklon pri parametru D1 za oceno prejete doze na sečnico.

Tabela 7: Povprečja in standardni odklon za parametre sečnice D1

		Povprečje (Gy) ± SD	p-vrednost
D1 [%]	PDR	108,67 ± 1,85	$p < 10^{-3}$
	HDR	107,10 ± 0,95	

Opombe: SD = standardni odklon, p – statistična pomembnost



Slika 6: Grafikon z ročaji, parameter D1

S pomočjo Wilcoxonovega testa dveh vzorcev smo potrdili statistično značilno razliko med parametroma ($p < 10^{-3}$), kar vidimo že na sliki 6 na grafkonu z ročaji.

RAZPRAVA

V raziskavi smo s t-testom in Wilcoxonovim testom dveh vzorcev potrdili, da obstajajo statistično značilne razlike med protokoloma PDR in HDR za načrtovanje obsevanja za nekatere DVH parametre: D2cc mehurja, D1 uretre, D_{100} in V_{100} PTV, medtem ko protokola glede na parametra D1cc in D2cc danke ter PTV D_{90} ne kažeta statistično značilnih razlik.

Čeprav smo zaradi več pozicij radioaktivnega izvira ^{192}Ir pri uporabi PDR protokola načrtovanja pričakovali boljšo pokritost tarčnega volumna (PTV) za parametre D_{90} , D_{100} in V_{100} , se izkaže, da smo z uporabo HDR protokola načrtovanja zajeli večji delež tumorske tarče glede na vse 3 zgoraj navedene kriterije. Najverjetneje lahko razlog pripišemo računalniškemu algoritmu, ki zaradi večjega števila pozicij pri uporabljenem PDR protokolu načrtovanja v nastavljenem času optimizacije ne uspe optimalno korigirati in prilagoditi časov zadrževanja vira v aplikatorju. To lahko bolje storimo v istem časovnem intervalu pri uporabi HDR protokola za inverzno načrtovanje z manj pozicijami.

Po drugi strani bi sicer lahko PDR protokol za načrtovanje obsevanja opredelili za boljšega, saj ima v povprečju manjšo dozo na kritične organe v bližini tarče in jih manj dozno obremenjuje, a s tem izgubimo na pokritosti tarče, kar je namen brahiterapevtskega zdravljenja. Kljub nekoliko višji dozi na OAR pri uporabi HDR protokola, slednje še vedno ne presegajo dovoljenih tolerančnih mejnih vrednosti, obenem pa dosegajo ali celo presegajo standarde pokritosti tumorja, ki jih narekujejo najnovejše smernice (Hoskin et al., 2013; Cendales et al., 2015; Yang et al., 2015). Strokovnjaki širom

sveta so si tako še vedno enotni, da HDR, poleg LDR tehnike, ostaja zlati standard pri brahiterapevtskem zdravljenju raka prostate zaradi svojih karakteristik hitrega in učinkovitega pristopa (Hannoun-Lévi in Pieffert, 2014). Kljub temu, da se morda zdi 50% ustreznih načrtov glede na vse ocenjene parametre nekoliko nizka številka, lahko svojo kakovost dela na oddelku za brahiradioterapijo Onkološkega inštituta v Ljubljani opravičijo z dejstvom, da imajo dozne omejitve za OAR postavljena strožja merila, kot jih priporočajo mednarodna priporočila. Tako pripomorejo k nižji obsevanosti kritičnih organov in boljši kvaliteti življenja bolnikov.

V osmih primerih smo pri obeh obsevalnih načrtih odkrili vsaj en parameter, ki ni izpolnjeval vseh priporočil za pokritost PTV in doznih omejitev za OAR. Pri štirih primerih pa opazimo neustrezne vrednosti parametrov bodisi pri PDR ali HDR protokolu načrtovanja. Razlog za neustrezen načrt je največkrat parameter D2cc mehurja, pri čemer je presežena dovoljena doza na omenjen organ, a je obenem potrebno poudariti, da do tega pride zaradi izjemno nizko postavljenih doznih omejitev. Pri štirih optimiziranih obsevalnih načrtih je vzrok premajhna pokritost PTV (D100), zanimivo pa je, da se pojavlja le pri uporabi PDR protokola za načrtovanje, medtem ko je bila prisotna presežena doza na mehur pri PDR in HDR protokolih.

Pričakovali bi, da bo v obsevalnih načrtih, kjer nismo dosegli zahtevanih priporočil zaradi manjše pokritosti PTV posledično tudi doza na OAR nekoliko nižja. To se je izkazalo le pri parametrih D1cc, D2cc za danko, doze na mehur pa so še vedno ostale na meji dovoljenih vrednosti ali pa so jih celo presegle. Štiri plane, pri PDR protokolu načrtovanja, kjer nismo dosegli zahtevanih priporočil, smatramo za neustrezne, ker 110 % izodoza ni bila pomaknjena izven uretre. Opazimo tudi, da so to v večini primerov tisti načrti, katerih PTV ni optimalno pokrit.

V prihodnje bi bilo smotrno poleg števila pozicij v aplikatorju vključiti tudi faktor biološkega učinka in s tem raziskati dobre lastnosti PDR tehnike. Ta združuje prednosti tehnike HDR (varnost pred sevanjem za osebje, fleksibilnost planiranja in izodozno optimizacijo) z boljšim radiobiološkim učinkom LDR metode, ki omogoča čas za popravilo tako zdravih kot tumorskih tkiv (Davidson et al., 2009; Swift et al., 1997). PDR, kot bolj frakcionirano metodo, ki ima manjšo verjetnost za predoziranje normalnih tkiv okoli tarčnega volumna poudarjajo tudi Visser in sodelavci (1996), a obenem menijo, da je razlika med slednjo in HDR izredno majhna. Do drugačnih zaključkov so v svoji študiji o dozah na OAR in njihovih bioloških učinkih prišli strokovnjaki iz Poljske (Skowronek et al., 2010), in sicer, da naj bi uporaba tehnike HDR namesto PDR zmanjšala fizikalno in obenem biološko dozo na kritične organe.

ZAKLJUČEK

V raziskavi smo želeli raziskati ali se protokola PDR in HDR načrtovanja obsevanja s spremenjenim številom pozicij vira v aplikatorju pri brahiterapiji raka prostate razlikujeta glede na DVH parametre. Ugotovili smo, da obstajajo statistično pomembne razlike med protokoloma, PDR sicer dosega nižjo dozo na kritične organe, a ima hkrati tudi slabšo pokritost tarčnega volumna, zato lahko z gotovostjo trdimo, da so v naši študiji HDR plani kvalitetnejši, saj kljub višji dozi na kritične organe le te še vedno ostajajo v okvirjih dovoljenih vrednosti. Visok odstotek obsevalnih načrtov, kjer so bile izpolnjene vse zahteve priporočil za pokritost PTV in doznih omejitev za OAR potrjuje kvalitetno delo na brahiradioterapevtskem oddelku Onkološkega inštituta v Ljubljani, ki deluje povsem primerljivo s svetovnimi standardi. Poudariti moramo, da načrti, izdelani v namen raziskave kljub dobrim rezultatom z inverznim načrtovanjem niso popolnoma optimizirani in jih je mogoče ročno izboljšati ter tako s človeškim faktorjem popraviti računalniško napako, na čemer tudi temelji protokol, ki ga uporabljamo na tem oddelku. Kljub relativno majhnemu vzorcu smo z rezultati zadovoljni, hkrati pa smo s tem nakazali smernico za prihodnje raziskave s številčnejšim vzorcem.

LITERATURA

- Bowen P, Richardson C, Lee C (2012). Brachytherapy. In: Sibtain A, Morgan A, MacDougall N, eds. *Physics for Clinical Oncology*, Oxford: Oxford University Press, 176.
- Butler WM, Merrick GS (2016). Focal prostate brachytherapy with 103Pd seeds. *Phy Medica* 32 (3):464.
- Cendales R, Alwers E, Cifuentes J et al. (2015). High-dose-rate brachytherapy delivered in two fractions as monotherapy for low-risk prostate cancer. *J Contemp Brachyther* 7:10–6.
- Clark T. HDR Delivery Systems. <http://jpkc.fimmu.com/fszlx/2-14/12Brachytherapy.pdf> <7.1.2016>
- Davidson SE, Hendry JH, West CM (2009). Point: Why choose pulsed-dose-rate brachytherapy for treating gynecologic cancers?. *Brachytherapy* 8:269–72.
- De Boeck L, Beliën J, Egyed W (2014). Dose optimization in high-dose-rate brachytherapy: A literature review of quantitative models from 1990 to 2010. *Oper Res Health Care* 3:80–90.
- Fras AP (2004). Razvoj in uporaba brahiterapije. *Onkologija/pregledi* 8:49–51.
- Hamstra AD, Ray EM (2012). Cancers of the Genitourinary Tract. In: Khan MF, Gerbi JB, editors. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 502–22.
- Hannoun-Lévi JM, Pieffert D (2014). Dose rate in brachytherapy using after-loading machine: Pulsed or high-dose rate?. *Cancer/Radiother* 18:437–40.
- Hoskin PJ, Colombo A, Henry A et al. (2013). GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiother Oncol* 107:325–32.
- IAEA, Radiation Protection of Patients (RPOP) - Radiation Safety in Brachytherapy (2013). https://rpop.iaea.org/RPOP/RPOP/Content/InformationFor/HealthProfessionals/2_Radiotherapy/RadSafetyBrachytherapy.htm <7.1.2016>

- Kovács G, Pötter R, Loch T et al. (2005). GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 74:137–48.
- Kragelj B, Borštnar S, Sedmak B. Urogenitalni raki (2009). V: Novaković S, editor. *Onkologija; Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1.izd. Ljubljana: Mladinska knjiga Založba, d.d., 346–52.
- Lee WR (2004). Permanent Prostate Brachytherapy: The Significance of Postimplant Dosimetry. *Rev Urol* 6:549–556.
- Mazon J, Scalliet P, Van Limbergen E, Lartigau E (2002). Radiobiology of Brachytherapy and the Dose-Rate Effect. http://www.estro.org/binaries/content/assets/estro/about/gec-estro/handbook-of-brachytherapy/e-4-23072002-radiobiology-print_proc.pdf <7.1.2016>
- Morton GC, Hoskin PJ (2013). Brachytherapy: Current status and future strategies – can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? *Clin Oncol* 25(8): 474–482
- Pötter R, Van Limbergen E, Wambersie A (2002). Dose and Volume Specification. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E, eds. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*, Leuven: ACCO, 177.
- Skowronek J, Malicki J, Piotrowski T (2010). Values of biologically equivalent doses in healthy tissues: Comparison of PDR and HDR brachytherapy techniques. *Brachytherapy* 9:165–70.
- Swift PS, Purser P, Roberts LW, Pickett B, Powell CB, Phillips TL (1997). Pulsed low dose rate brachytherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:811–7.
- The Royal College of Radiologists – RCR (2012). Quality assurance practice guidelines for transperineal LDR permanent seed brachytherapy of prostate cancer. London: The Royal College of Radiologists, 7. Dostopno tudi na: [https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/BFCO\(12\)4_QA_prostate.pdf](https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/BFCO(12)4_QA_prostate.pdf) <10.1.2016>
- Visser AG, Van den Aardweg GJM, Levendag PC (1996). Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: Choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:497–505.
- Yang G, Strom TJ, Wilder RB et al. (2015). Dosimetric coverage of the prostate, normal tissue sparing, and acute toxicity with high-dose-rate brachytherapy for large prostate volumes. *Int Braz J Urol* 41:435–41.
- Yoshioka Y, Suzuki O, Otani Y, Yoshida K, Nose T, Ogawa K (2014). High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective. *J Contemp Brachytherapy* 6:91–8.
- Žakelj MP, ed. (2015). *Rak v Sloveniji 2012*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 44. http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2012.pdf <16.1.2016>