

Fyzikální aspekty plánování HDR intersticiální brachyterapie

Petr Paluska

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high dose rate brachytherapy, HDR BRT) je dnes prováděna výhradně automatickými afterloadingovými ozařovači. Nejčastějšími jsou aplikace intrakavitární a intersticiální, případně jejich kombinace. Důležitým aspektem plánování intersticiální brachyterapie je spolupráce lékaře s fyzikem již ve fázi zavádění aplikátorů. Úprava geometrie zavedených aplikátorů v pozdější fázi již často není realizovatelná. Pro výpočet ozařovacích plánů brachyterapie lze využít řadu zobrazovacích modalit. V článku jsou shrnuty fyzikální parametry hodnocení kvality ozařovacích plánů a cíle jejich optimalizace.

Klíčová slova: HDR brachyterapie, intersticiální brachyterapie, plánování radioterapie.

Physical aspects of HDR interstitial brachytherapy planning

High dose rate brachytherapy is realized solely by automatic afterloading irradiators nowadays. The most common are intracavitary and interstitial applications. Cooperation between a physician and a physicist before insertion of applicators is a very important aspect. Changes of applicators' geometry are usually not possible afterwards. A range of imaging modalities can be used for brachytherapy planning. A physical parameters useful for quality assessment and optimization of the plans are presented in this article.

Key words: HDR brachytherapy, interstitial brachytherapy, radiotherapy planning.

Úvod

Brachyterapie je ozařovací technika využívající ozařování cílového objemu z velmi malé vzdálenosti. V případě intersticiální brachyterapie jsou aplikátory zaváděny přímo do nádoru či nádorového lůžka. Oproti zevní radioterapii tak lze dosáhnout vysokého dávkového gradientu mezi ozařovanou oblastí a okolní zdravou tkání. Ionizující záření využívané v brachyterapii je produkováno tzv. uzavřenými radionuklidovými zdroji, malými zapouzdřenými radionuklidovými gama zářiči o vysoké aktivitě. Použitím uzavřených radionuklidových zdrojů se brachyterapie liší od nukleární medicíny, kde se používají radionuklidové zdroje otevřené. V minulosti byla brachyterapie nejčastěji prováděna pomocí radia ^{226}Ra , dnes se používají radionuklidy ^{192}Ir , ^{137}Cs , ^{198}Au , ^{125}I a ^{103}Pd .

Na našem pracovišti používáme zdroj ^{192}Ir o nominální aktivitě 370 GBq, s poločasem přeměny 74 dní. Nominální aktivita je udávána v čase na počátku životního cyklu zdroje. Aktivita zdroje postupem času klesá a po čtyřech měsících dosáhne hodnoty nižší než je třetina aktivity počáteční. Abychom dlouhodobě udrželi časovou efektivitu léčby, vyměňujeme pravidelně třikrát ročně starý zdroj za nový s vysokou aktivitou.

Technika afterloadingu

K provádění intersticiální brachyterapie se dnes využívá technika afterloadingu, tedy dodatečného zavedení zdroje záření do aplikátoru. Automatické afterloadingové přístroje (Obr. 1) přesunují zdroj záření ze stíněného trezoru, umístěného v přístroji, skrze propo-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(1):18-21
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.004>
Článek přijat redakcí: 12. 11. 2024
Článek přijat k tisku: 28. 11. 2024

Ing. Petr Paluska, Ph.D.
petr.paluska@fnhk.cz

jovací trubice do aplikátoru v těle pacienta. Po ozáření, trvajícím zpravidla několik málo minut, je zdroj opět zasunut do bezpečné polohy ve stíněném trezoru.

Oproti technikám manuálního zavádění radioaktivních zdrojů, které se prováděly od zrodu využívání ionizujícího záření v medicíně již od počátku 20. století, poskytuje technika automatického afterloadingu inherentně vyšší radiační ochranu personálu. Zdravotnický personál již není přítomen zavádění vlastního radioaktivního zdroje, lékař má dostatek času k umístění neaktivního aplikátoru. Polohu zaváděných aplikátorů je navíc možné dodatečně upravit tak, aby výsledné rozložení dávky ionizujícího záření bylo co nejlepší. Rovněž použití různých zdrojů záření prošlo více než stoletým postupným vývojem: od radiových či radonových zdrojů s nízkým dávkovým příkonem (LDR = low dose rate), přes kobaltové jehly, tantalové či iridiové drátky až po umělé radioizotopy s vysokým dávkovým příkonem (HDR = high dose rate). Širší využití automatických afterloadingů v osmdesátých letech 20. století umožnilo využívání vysokoaktivních radionuklidových zdrojů, a tedy i rychlejší dodání požadované dávky záření. Nicméně zvýšení dávkového příkonu má i své konsekvence radiobiologické (1).

Zobrazovací modality pro plánování brachyterapie

Pro výpočet ozařovacího plánu se standardně používá trojrozměrné zobrazení výpočetní tomografií (CT). Pro lepší zobrazení měkkých tkání je ve specifických případech vhodné doplnit zobrazení magnetickou rezonancí (MR) a obě tato zobrazení vzájemně zregistrovat. Pro výpočty ozařovacích plánů brachyterapie lze v principu využít i samotné MR zobrazení. V případě CT zobrazení je vhodnější namísto kovových jehel volit jehly či katetry plastové. Kovové materiály vytváří v CT obraze nechtěné artefakty, které mohou znemožnit kvalitní zobrazení nádorového ložiska. Podobná situace nastává, pokud se ve zobrazované oblasti nacházejí kovové implantáty. Např. přítomnost zubních výplní velmi komplikuje zobrazení nádorů jazyka. MR zobrazení nelze využít, jsou-li zavedeny feromagnetické aplikátory. Proto je vhodnější namísto ocelových jehel použít jehly titano-

vé nebo plastové, případně plastové katetry. Z výše uvedených důvodů se jako optimální jeví použití plastových aplikátorů, nicméně proti hovoří jejich cena, běžně několikanásobně vyšší v porovnání s aplikátory kovovými.

Při intersticiální brachyterapii prostaty využíváme zobrazení transrektálním ultrazvukem. Při této aplikaci zavádíme do prostaty ocelové jehly. Ultrazvukové zobrazení jehel přímo při jejich zavádění nám umožňuje jejich přesnou polohu průběžně upravovat. Nasnímáním série rovnoběžných řezů vytvoříme trojrozměrný obraz prostaty i zavedených jehel, použitelný pro výpočet ozařovacího plánu.

Do jednotlivých řezů trojrozměrného obrazu, ať už CT, MR nebo UZ, zakresluje lékař tzv. cílové objemy a kritické orgány. Nádorový objem GTV (gross tumor volume) je makroskopicky zhubný nádor, jehož rozsah a umístění jsou buďto hmatná, nebo viditelná, či jinak prokazatelná. U intersticiální brachyterapie nelze často GTV definovat, neboť předchozím chirurgickým zákrokem byl tumor odstraněn (např. u sarkomu měkkých tkání nebo karcinomu prsu). Klinický cílový objem CTV (clinical target volume) je tkáňový objem obsahující makroskopicky prokazatelný GTV a/nebo subklinický mikroskopický rozsev zhoubného onemocnění, který je nutné odstranit. Tento objem musí být léčen tak, aby se dosáhlo léčebného záměru. Plánovací cílový objem PTV (planning target volume) jako geometrický koncept, bez kterého se neobejdeme v zevní radioterapii za účelem zohlednění všech možných geometrických změn a nepřesností, je v intersticiální brachyterapii ve většině případů identický s CTV (2, 3).

Výpočet a optimalizace ozařovacího plánu

Záměrem brachyterapie je dodat předepsanou dávku ionizujícího záření, pokrývající cílový objem, a zároveň dosáhnout nejvyšší možné homogenity dávkové distribuce v cílovém objemu. K dosažení vhodné dávkové distribuce v cílovém objemu byly vypracovány tzv. dozimetrické systémy, jejichž účelem je určit pravidla, jak nejlépe umístit zářiče pro dosažení co nejlepší dávkové distribuce při zachování homogenity a pokrytí cílového objemu, umožnit stanovení dávky a poskyt-

Obr. 1. Automatický afterloadingový přístroj pro HDR brachyterapii GammaMed plus iX, výrobce Varian Medical Systems. Vysokoaktivní radionuklidový zdroj vyjíždí ze stínění přístroje do aplikátorů zavedených v těle pacienta. Lze zapojit až 24 propojovacích trubic, kterými zdroj postupně putuje do jednotlivých aplikátorů



nout data pro porovnání jednotlivých aplikací jak na jednom pracovišti, tak i mezi různými pracovišti.

Manchesterský dozimetrický systém, uveřejněný v roce 1934, byl koncipován pro aplikace s radiovými zdroji. Výpočet distribuce dávky byl prováděn ručně, bez použití výpočetní techniky, a vycházel z uspořádání jehel pro ideální aplikaci. V roce 1944 vznikl dozimetrický systém podle Quimbyové jako adaptace Manchesterského dozimetrického systému na americké poměry, kde bylo k dispozici radium o vyšších aktivitách než ve Velké Británii. Dnes se radiové implantáty ani výše uvedené dozimetrické systémy v klinické praxi již nepoužívají. Pro LDR intersticiální aplikace s novým typem zdroje, flexibilními iridiovými drátky, byl v roce 1966 vytvořen Pařížský dozimetrický systém. Teoreticky může být použit též pro zdroje s vysokým dávkovým příkonem (HDR), které se pohybují krokově se stejnou délkou kroku a ve všech pozicích setrvávají po stejný čas (2).

Moderní automatické afterloadingové přístroje umožňují, aby se zdroj pohyboval krokovým způsobem a v jednotlivých pozicích („dwell positions“) setrval po různě dlouhých časových intervalech („dwell times“). Přizpůsobením Pařížského dozimetrického

systému těmto možnostem včetně optimalizace časů, po které zdroj setrvává v určité pozici vznikl Stepping source dozimetrický systém. Pozice zdroje jsou obvykle definovány ekvidistantně, s krokem 3–5 mm. Tato technika bývá nazývána brachyterapií s modulovanou intenzitou (intensity-modulated brachytherapy, IMBT).

Nutnou podmínkou pro dosažení optimální dávkové distribuce je optimální zavedení aplikátorů (jehel či plastových katétrů) s ohledem na lokalizaci cílového objemu a kritických orgánů, tedy prostorová geometrie implantace. Již ve fázi zavádění aplikátorů je nutná úzká spolupráce radiačního onkologa s radiologickým fyzikem, který vytváří ozařovací plán. Nevhodné geometrické rozložení aplikátorů již nelze vyvážit sebelepší optimalizační procedurou. Proto je často vhodné provést zobrazení ozařované oblasti ještě před zavedením aplikátorů a dopředu důkladně zvážit nejvhodnější geometrii aplikátorů. V případě intersticiální brachyterapie karcinomu prostaty je zobrazení transrektálním ultrazvukem jeden den před plánovanou brachyterapií standardem. Na tomto zobrazení lze dopředu vytvořit ozařovací plán, který se následně při vlastní aplikaci již pouze mírně upraví na základě aktuální geometrie. Podobně lze doporučit provedení MR zobrazení ještě před aplikací kombinované intrakavitární a intersticiální brachyterapie karcinomu hrdla dělohy.

Nejvhodnější se zpravidla jeví pravidelné rozložení aplikátorů souběžně ve vzdálenosti 5–10 mm ve čtvercové či trojúhelníkové mřížce tak, aby co nejlépe pokrývaly cílový objem. Výjimkou není ani rozložení aplikátorů pouze v jedné řadě (ret, tvář, hrudní stěna). Celkový počet implantovaných aplikátorů se pohybuje od 1–2 (ret), přes 2–8 (tvář, jazyk, penis) až po cca 10–20 (prs, prostata) (Obr. 2).

Rozvoj výpočetní techniky a moderních plánovacích systémů umožnil přesný výpočet trojrozměrné dávkové distribuce. Optimalizační algoritmy nabízejí řadu možností pro dosažení optimálního pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a maximalizaci homogenity dávkové distribuce. Vstupem do plánovacího systému jsou 3D zobrazení cílové oblasti se zavedenými aplikátory. V nich lékař zakreslí cílové objemy a kritické orgány. Dále lékař předepisuje požadovanou dávku a její frakcionaci,

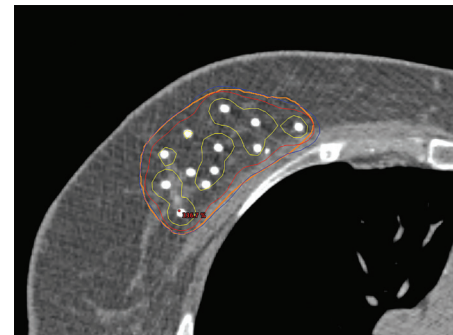
tedy dávku na jednu ozařovací frakci, celkový počet frakcí a počet frakcí denně. Radiologický fyzik identifikuje jednotlivé aplikátory a vytvoří tak 3D model pro výpočet dávkové distribuce, kterou následně optimalizuje. Princip automatické inverzní optimalizace je obdobný jako u optimalizace ozařovacích plánů s modulovanou intenzitou v zevní radioterapii: po zadání požadavků na dávky v cílových objemech a kritických orgánech je vypočtena optimální dávková distribuce v závislosti na relativních váhách (důležitost splnění požadavku) jednotlivých požadavků. Po automatické optimalizaci zpravidla následuje přímá grafická úprava dávkové distribuce specifickými softwarovými nástroji plánovacího systému v jednotlivých řezech 3D zobrazení. Výstupem z plánovacího systému jsou časy setrvávání zdroje záření v jednotlivých pozicích a zobrazení příslušné 3D dávkové distribuce.

Hodnocení ozařovacího plánu

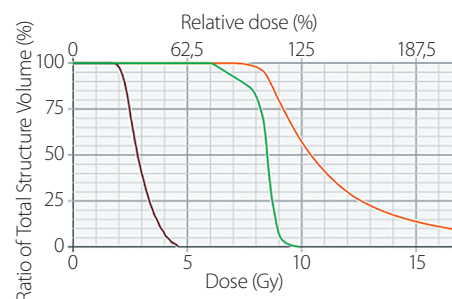
Hodnocení kvality ozařovacího plánu probíhá hodnocením dávkové distribuce v jednotlivých transverzálních řezech ozařovacího plánu. Hodnotí se zde, zda je dostatečné pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a zda nejsou překročeny dávky na kritické orgány. Komplexní zhodnocení 3D dávkové distribuce poskytuje tzv. dose-volume histogram (DVH). Z něj lehce vyčteme, jaká část objemu dané struktury (relativní objem v % nebo absolutní objem v cm^3) obdrží určitou (nebo vyšší) dávku (absolutní hodnoty dávky v Gy nebo relativní hodnoty v % vztahené k předepsané dávce) (Obr. 3). Každá zakreslená sktruktura je v DVH reprezentována monotónní křivkou. Z křivky pro cílový objem CTV jsou pro nás zajímavé zejména parametry V100 (objem, který obdrží předepsanou dávku či dávku vyšší), V90 (objem, který obdrží 90 % předepsané dávky či dávku vyšší), V150 (objem, který obdrží 150 % předepsané dávky či dávku vyšší), případně D90 (dávka, kterou obdrží 90 % cílového objemu). Vše za předpokladu, že 100 % dávky odpovídá dávce předepsané, tj. dávka je předepsána tzv. na 100% izodózu.

Pro hodnocení homogenity používáme tzv. index dávkové homogenity (dose homogeneity index – DHI). Ten vypočteme z objemů V100 (objem, který obdrží předepsanou dávku

Obr. 2. Rozložení aplikátorů (dutých plastových katétrů, CT provedeno se zavedenou kontrastní výplní) v CTV (oranžová kontura) při intersticiální brachyterapii pravého prsu, transverzální řez. Červeně zobrazena 100% izodóza (tj. předepsaná dávka 3,4 Gy/frakci, plánováno 10 ozařovacích frakcí, 2 frakce denně), žlutě 150% izodóza, modře 80% izodóza



Obr. 3. Příklad dose-volume histogramu jedné frakce intersticiální brachyterapie karcinomu prostaty. Vodorovná osa odpovídá absorbované dávce v Gy (resp. v procentech dávky předepsané), svislá osa udává odpovídající část objemu dané struktury. Oranžová křivka cílového objemu CTV, zelená uretra, hnědá rektum. Z DVH je zřejmé 98% pokrytí CTV předepsanou dávkou 8 Gy, tj. V100 = 98%. Z DVH pro CTV lze vypočítat DHI = 69%. Maximální dávka na uretru 10 Gy, maximální dávka na rektum 4,6 Gy. Generováno plánovacím systémem BrachyVision, výrobce Varian Medical Systems



či dávku vyšší) a V150 (objem, který obdrží 150 % předepsané dávky či dávku vyšší) vztahem $DHI = 1 - V150/V100$. DHI může v principu nabývat hodnot v intervalu od 0 do 1 – čím vyšší hodnota, tím lepší homogenita dávkové distribuce. Teoreticky by byla ideální hodnota $DHI = 1$, v praxi se snažíme dosáhnout hodnot alespoň $DHI \geq 0,8$.

Ideální ozařovací plán splňuje následující požadavky. Obecně se snažíme dosáhnout alespoň 90% pokrytí cílového objemu 90% předepsané dávky, tj. parametr $V90 \geq 90\%$ cílového objemu, při maximalizaci indexu dávkové homogenity. Samozřejmě nesmí být překročeny toleranční dávky pro všechny kritické orgány. Požadavky na ozařovací plány se mohou lišit dle lokality. Vždy postupujeme v sou-

ladu s Národními radiologickými standardy, relevantními mezinárodními doporučeními, i se zohledněním vlastní klinické zkušenosti.

Po konsenzuálním schválení ozařovacího plánu lékařem i radiologickým fyzikem je výsledný plán exportován z plánovacího systému do ovládací konzole afterloadingového ozařovacího přístroje. Zde musí každý den proběhnout odpovídající prodloužení ozařovacích časů s ohledem na postupně klesající aktivitu zdroje záření. Tak se zajistí, že bude při každé ozařovací frakci aplikována vždy správná předepsaná dávka.

Závěr

Během první dekády 21. století počet aplikací brachyterapie prostaty, prsu i gynekologických malignit v Evropě stabilně rostl. Od té doby však využití brachyterapie celosvětově opět klesá, obzvláště v USA. Důvodů poklesu lze identifikovat několik: invazivní charakter výkonů, znevýhodnění úhrad brachyterapie, nižší priorita brachyterapie při vzdělávání odborných pracovníků, nedostatečná komunikace s pracovníky jiných odborností i laickou veřejností. V neposlední řadě má vliv širší využití moderních technologií zevní radioterapie – radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), objemově modulované radioterapie (VMAT) a zejména stereotaktické radioterapie (SBRT). Tyto pokročilé technologie zevní radioterapie

z fyzikálního hlediska rovněž umožňují dosažení vysokých dávkových gradientů a související efektivní šetření kritických orgánů. Přesto se intersticiální brachyterapie jeví stále dozimetricky výhodnější, především s ohledem na šetření kritických orgánů (4). Rovněž intrakavitární brachyterapie má v léčbě gynekologických malignit stále své nezastupitelné místo, což potvrzují i současná mezinárodní doporučení (5). Zde se odrážejí nejen fyzikální benefity dané ozařovací techniky, ale hlavně klinické výsledky léčby.

Lepší dostupnost zobrazení magnetickou rezonancí se promítá do širšího využití MR zobrazení pro plánování radioterapie obecně. V případě brachyterapie karcinomu hrdla dělohy je největší výhodou MR plánování nekompromisně přesná informace o uložení a rozsahu nádorového procesu ve vztahu k zavedenému aplikátoru a kritickým orgánům. Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové je prvním pracovištěm v České republice, kde byla zavedena adaptivní brachyterapie karcinomu hrdla dělohy plánovaná při každé frakci výhradně magnetickou rezonancí, bez nutnosti registrace obrazu s CT vyšetřením. Kombinace intrakavitární a intersticiální brachyterapie je vhodná až u poloviny léčených pacientek, což představuje asi největší změnu v dosavadní brachyterapii tohoto onemocnění (6).

Trendem poslední doby je tvorba individuálních aplikátorů pomocí 3D tisku (7). Ve spolupráci s odborníky z Ústavu lékařské biofyziky LF HK vyvíjíme plastové MR kompatibilní nástavce pro uterovaginální aplikátory, které umožňují přesné zavedení plastových jehel při výše uvedené kombinaci intrakavitární a intersticiální brachyterapie karcinomu hrdla dělohy. U karcinomu penisu rovněž využíváme plastové aplikátory vyrobené technikou 3D tisku. Jejich výhodou je nižší hmotnost v porovnání s kovovými, spojená s vyšším komfortem pro pacienta. V kombinaci s plastovými katétry lze využít CT zobrazení bez obrazových artefaktů pro přesný výpočet dávkové distribuce.

Pokrokem v plánování brachyterapie je možnost využití pokročilých algoritmů pro výpočet dávky, tzv. model-based dose calculation algorithms (MBDCAs). Oproti stávajícímu široce využívanému formalismu TG-43, který při výpočtu dávkové distribuce předpokládá homogenní vodní prostředí, jsou nové algoritmy přesnější při výpočtu dávky v nehomogenním prostředí, tedy v blízkosti povrchu těla (fyzikálně rozhraní tkáň–vzduch), kostí či vzduchových dutin. Lépe reflektují přítomnost samotných aplikátorů. V případě intersticiální brachyterapie v oblasti ORL, prsu či penisu by použití pokročilých algoritmů již mělo být standardem.

LITERATURA

1. Steel GG. The Dose-Rate Effect: Brachytherapy. In Basic Clinical Radiobiology; Steel GG, Ed.; Edward Arnold Publishers: London, UK; 1993.
2. Soumarová R, Homola L. Intersticiální brachyterapie. Brno: Masarykova univerzita; 2006.
3. ICRU (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS): Dose nad Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy. Report 58. ICRU, Bethesda,

- Maryland, USA; 1997.

4. Major T, Fröhlich G, Ágoston P, et al. The value of brachytherapy in the age of advanced external beam radiotherapy: a review of the literature in terms of dosimetry. Strahlenther Onkol. 2022;198:93-109. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01867-1>.

5. NCCN guidelines version 4.2024 cervical cancer [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines>.

6. Sirák I, Sýkorová P, Grepl J, et al. 4D MR adaptivní brachyterapie karcinomu hrdla dělohy ve FN Hradec Králové. Onkol Revue. 2018;5(6):1-6.

7. Jiříčková J. Unikátní kombinace léčby dokáže nádor zničit do pěti týdnů. Forum – Magazín Univerzity Karlovy [Internet]. 2022; [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://www.ukforum.cz/rubriky/veda/8230-igor-sirak-nador-dokazeme-znicit-behem-peti-tydnu>.