

K. Muskalla

## Physikalische Brachytherapieplanung

### Dosimetry in Brachytherapy

#### Zusammenfassung

Bei einer auf die Prostata beschränkten Karzinomerkrankung ermöglicht die interstitielle Brachytherapie eine konformal an das Zielvolumen angepasste Bestrahlung mit hoher Dosis unter maximaler Schonung von Blase und Darm und weitgehend auch der innerhalb des Zielorgans liegenden Urethra. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Urologie und Strahlentherapie, und dort insbesondere mit der physikalischen Bestrahlungsplanung, haben die klinischen Ergebnisse erheblich verbessern können. Die Behandlung ist komplikationsarm, wenn sie mit guter Qualität durchgeführt wird. Die Weiterentwicklungen neuer radioaktiver Isotope und die Entwicklung dedizierter Planungssysteme haben zur Renaissance der interstitiellen Behandlung beim Prostatakarzinom geführt. Die Nutzung verbesserter Ultraschallverfahren zur Echtzeitkontrolle haben einen massgeblichen Beitrag zur Verbesserung der Methodik geleistet. Computergestützte Planungssysteme erlauben eine schnelle und genaue präoperative Bestrahlungsplanung. Die transperineale, schablonengestützte Implantation der Seeds ermöglicht die präzise Positionierung und die CT- oder NMR-gestützte Nachplanung gewährleistet frühzeitig die Qualitätskontrolle. Der Anatomie überlagerte Dosisverteilungen in 2- und 3-dimensionaler Darstellung sowie Dosis-Volumen-Histogramme sind für die Dosisoptimierung und Qualitätsbe-

urteilung hilfreich.  $^{192}\text{Ir}$  mit hoher Aktivität wird für HDR-Afterloading Behandlungen als Boost nach externer Bestrahlung verwendet.  $^{125}\text{I}$  und  $^{103}\text{Pd}$  werden ebenfalls zur Boosttherapie oder aber zur alleinigen Therapie als Permanentimplantate verwendet. Ob schnell wachsende Tumoren in niedrigen Stadien mit  $^{103}\text{Pd}$ , dagegen langsam proliferierende Tumoren in niedrigen Stadien mit  $^{125}\text{I}$  behandelt werden sollen, wird kontrovers diskutiert. Es werden ca. 50 bis 150 Seeds in das Prostatavolumen implantiert. Die beladenen Patienten können entlassen werden, da der Abschirmeffekt des Umgebungsgewebes ausreichend hoch ist. CT- oder NMR-gestützte Nachuntersuchungen erfolgen zur Dosisdokumentation. Für  $^{125}\text{I}$  Therapien wurde die Aktivitäts-Dosis-Relation ab 1995 neu festgelegt (TG43 Protokoll). Ähnliche Korrekturen scheinen auch für die  $^{103}\text{Pd}$  Therapie notwendig zu werden.

#### Summary

The treatment of prostate cancer, confined to the gland, with high conformal doses to the target volume and sparing of bladder, rectum and urethra at the same time can be achieved by interstitial brachytherapy. Close cooperation of urologist and radiologist, together with the physical treatment planning have improved the clinical results significantly. The ongoing development of new radioactive isotopes and of dedicated computerized treatment planning systems have

resulted in a renaissance of the interstitial treatment. "Preplanning" i.e. preoperative treatment planning can be performed precisely and fast. Improved ultrasound techniques allow during the perineal template guided seed implantation a realtime dose calculation resulting in an improved seed placement. CT- or MRI based "postplanning" guarantees for early postoperative dose documentation and quality assurance. 2-dimensional as well as 3-dimensional dose distributions superposed to anatomical structures and dose volume histograms (DVH) allow for dose optimization and quality decision.  $^{192}\text{Ir}$  with high activity is used for the high dose rate (HDR) afterloading treatment as a boost after external radiotherapy.  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  as well are used as permanent implants to boost external irradiation. If fast growing low grade tumors should be treated with  $^{103}\text{Pd}$  permanent implant and slow growing tumors with  $^{125}\text{I}$  is discussed controversely. About 50 to 150 seeds are implanted. The implanted patients are allowed to leave the hospital as there is sufficient shielding by the surrounding normal tissue. Postplanning is based on CT- or MRI for dose documentation and quality assurance. For  $^{125}\text{I}$  treatments the activity-dose-relation was redefined since 1995 (TG43 protocol). Similar corrections seem to be necessary for  $^{103}\text{Pd}$  treatments.

#### Einleitung

Bei einer auf die Prostata beschränkten Karzinomerkrankung ermöglicht die interstitielle Brachytherapie eine an das Zielvolumen angepasste Bestrahlung mit hoher Dosis unter besserer Schonung von

Blase und Darm, und auch der innerhalb des Zielorgans liegenden Urethra als es mit einer konformalen externen Bestrahlungsmöglichkeit.

Über die erste interstitielle Prostatabestrahlung wurde bereits 1911 berichtet (1). Gegen Ende der Siebziger und

Anfang der Achtziger Jahre wurden meist *retropubische* Implantationen durchgeführt, ohne vorausgegangene computergestützte Bestrahlungsplanung und ohne nadelführende Schablonen. Daraus ergaben sich suboptimale Seedanordnungen und damit inadäquate Dosisverteilungen

in der Prostata. Die klinischen Ergebnisse waren entsprechend unbefriedigend (2).

Seit Anfang der neunziger Jahre wird in den USA, seit geraumer Zeit auch in Europa die Brachytherapie *perineal* mit LDR-Permanentimplantaten erneut klinisch eingesetzt.

Dabei hat sich die Durchführung der Therapie grundlegend geändert. Die Weiterentwicklungen neuer radioaktiver Isotope und die Entwicklung dedizierter Planungssysteme haben zur *Renaissance der interstitiellen Behandlung beim Prostatakarzinom* geführt. Die Nutzung verbesserter Ultraschallverfahren zur Echtzeitkontrolle haben einen massgeblichen Beitrag zur Verbesserung der Methodik geleistet. Neuerdings wird sogar über erste Erfahrungen mit MR-gestützten Implantationen berichtet (3).

Computergestützte Planungssysteme erlauben eine schnelle und genaue *präoperative Bestrahlungsplanung*. Die transperineal durchgeführte, schablonen-gestützt ultraschallkontrollierte Implantation der Seeds ermöglicht die präzise

Positionierung der radioaktiven Seeds, und die CT-gestützte *Nachplanung* gewährleistet frühzeitig die Qualitätskontrolle der Therapie und die Dokumentati-on. Eine Neuentwicklung ist die Echtzeit-Dosimetrie während der Applikation.

Die Behandlung ist komplikationsarm, wenn sie mit guter Qualität durchgeführt wird. Es zeichnet sich ab, dass sie zukünftig eine Standardtherapie mit grosser Akzeptanz beim Patienten sein wird, die in Einzelfällen auch ambulant durchge-führt werden kann.

Die interstitielle Brachytherapie beim Prostatakarzinom erfolgt bei niedrigen Stadien mit umschriebenem Zielvolumen - als alleinige Strahlentherapie mit Per-manentimplantaten mit niedriger Dosis-leistung (Monotherapie) (4)

- als Dosisaufsättigung mit Permanentim-plantaten mit niedriger Dosisleistung (LDR-Afterloading) nach externer Bestrahlung (Kombinationstherapie) (4)

- als Boost im temporären Nachladever-fahren mit hoher Dosisleistung (HDR-Afterloading) nach externer Bestrahlung

(Kombinationstherapie) (5, 6).

## Strahler und physikalische Eigenschaften

Die häufigsten heute in der interstitiellen Prostata-therapie verwendeten Isotope sind <sup>125</sup>I, <sup>103</sup>Pd und <sup>192</sup>Ir (Tab. 1).

Für permanent verbleibende Implantate ist seit 1965 das Isotop <sup>125</sup>I (Jod) im klinischen Gebrauch. Es zeichnet sich durch sehr niedrige Gamma- bzw. Röntgenenergien  $\langle E \rangle = 27,4$  keV aus, die vom Umgebungsgewebe des Patienten abgeschirmt werden und eine Entlassung des beladenen Patienten gestatten. Die *Halbwertszeit beträgt 59,4 Tage*.

Seit 1986 ist mit <sup>103</sup>Pd (*Palladium*) ein weiteres Isotop als Permanentimplantat auf dem Markt. <sup>103</sup>Pd emittiert Photonen noch niedrigerer Energie  $\langle E \rangle = 21$  keV und unterscheidet sich damit von <sup>125</sup>I minimal, sodass die Dosisverteilungen sich nur gering unterscheiden.

Tab. 1. Die physikalischen Eigenschaften der wichtigsten Isotope 125-I, 103-Pd und 192-Ir, insbesondere für unterschiedliche Seedmodelle verschiedener Hersteller (27)

Isotop	125-I			103-Pd		192-Ir
	Amersham	Mentor		Theragenics	Mentor	
Hersteller	Amersham	Mentor		Theragenics	Mentor	
Modell	6711	6702	MED3631-A/M	200	MED3633	
Handelsname	OncoSeed		IoGold	TheraSeed	PdGold	
Referenz	(8)	(8)	(9)	vor 2000 (8)	(19)	(10)
$\langle E_{\text{phot}} \rangle$ / keV		27,4			21	370
HWD / mm in Wasser		37			23	60
HWD / mm in Blei		0,025			0,008	2,5
Halbwertszeit $T_{1/2}$ /Tage		59,4			16,97	74,02
mittlere Lebensdauer $\bar{T}$ /Tage		85,7			24,48	106,8
Dosisleistungskonstante:						
NIST99 (cGy/hr-U) (11)	0,98	1,04	1,06		0,665	0,680
NIST99 (cGy/hr-mCi) (11)	1,24	1,32	1,35		0,860	0,880
Hersteller Kalib (cGy/hr-U)				0,740		
Hersteller Kalib (cGy/hr-mCi)				0,957		
U / mCi		1,27			1,293	4,205
mittl. Anisotropiefaktor $c_{\text{an}}$	0,930	0,950	0,950	0,900	0,900	0,950

1 U = 1 mCi Gy\*m<sup>2</sup> / h

NIST: National Institute of Standards and Technology (USA)

Tab. 2. Die (zur Zeit) empfohlenen Dosierungen für die Prostatabestrahlung mit Permanentimplantaten

Nuklid	Zeitraum	Dosis / Gy [Anfangsdosisleistung/ (Gy/Tag)]							
		Monotherapie			Kombinationstherapie <sup>*)</sup>				Literatur
		verordnet	?	verabreicht	verordnet	?	verabreicht		
125-I	vor TG43	160	[1,9]	144	[1,7]	110-120	[1,3-1,4]	100-110	(8),(20)
125-I	nach TG43	144	[1,7]	144	[1,7]	100-110	[1,2-1,3]	100-110	(20)
103-Pd	88 - 97	115	[4,7]	124	[5,1]	80 - 90		86 - 97	(19)
	97 - 99	115	[4,7]	135	[5,5]	80 - 90		94 - 106	(19)
	2000 -	115	[4,7]	115 (124?)		80 - 90		80-90 (86-97?)	(19)

<sup>\*)</sup> jeweils mit 40 - 50 Gy externer Bestrahlung

Der klinisch relevante Unterschied liegt in der um den Faktor 3,5 kürzeren Halbwertszeit des Palladium. In theoretischen Berechnungen wurden die radiobiologische Effektivität von Jod und Palladium verglichen (7). Es wurde postuliert, dass *schnell wachsende Tumoren effektiver mit <sup>103</sup>Pd* behandelt werden können, die langsam proliferierenden Tumore mehr von einer Therapie mit <sup>125</sup>I profitieren.

<sup>192</sup>Ir ist für die Permanentimplantation nicht geeignet, weil der Strahlenschutz bei der hohen Gammaenergie von  $\langle E \rangle = 370$  keV den Verbleib des Patienten in der Klinik über Wochen erfordern würde. Die Halbwertszeit ist mit 74,02 Tagen auch vergleichsweise lang. Vorteilhaft ist bei <sup>192</sup>Ir gegenüber anderen Isotopen dessen hohe spezifische Aktivität, die die Herstellung kleinvolumiger Strahler für den Einsatz in dünnen Hohlnadeln bei gleichzeitig hoher Aktivität für HDR-Afterloading Behandlungen ermöglicht.

Die Tabelle 1 stellt eine Übersicht über die physikalischen Eigenschaften der Isotope zusammen.

Da es sich bei allen Seeds um *zylinderförmige Strahler oder Anordnungen kugelförmiger Strahler* handelt (Abb.1), führt die nicht punktförmige Aktivitätsverteilung zusammen mit der Selbstabsorption insbesondere im therapielevanten Nahbereich zu einer Anisotropie der räumlichen Strahlungsverteilung. Mit der Seed-zertifizierung werden Winkelfunktionen angegeben, die der Planungssoftware die korrekte Berechnung der räumlichen Dosisverteilung gestatten (12,13). Abb. 1 zeigt exemplarisch die unterschiedlichen konstruktiven Merkmale verschiedener Seedmodelle.

## Dosimetrie

### Permanentimplantation

Die von den radioaktiven Stoffen ausgehende Dosisleistung im bestrahlten Gewebe hängt vom Energiespektrum und der Aktivität des Strahlers ab. Abgesehen von der  $\beta$ -Strahlung (Elektronen), die in der Umhüllung vollständig absorbiert wird, emittieren die Isotope *ausschließlich Gammastrahlung* und, durch Umstrukturierung in der Atomhülle bedingt, *charakteristische Röntgenstrahlung*. Die Energiespektren der Isotope <sup>103</sup>Pd, <sup>125</sup>I und <sup>192</sup>Ir sind bekannt, so dass die isotopenspezifische Dosisleistungskonstante G und die Energieabsorption rechnerisch bestimmt werden kann.

Dennoch ergeben sich für die praktische Anwendung Probleme, da die Strahlungsspektren insbesondere von <sup>103</sup>Pd und <sup>125</sup>I *sehr niederenergetisch* sind und dadurch die niedrigen Energien einer sehr starken *Filterwirkung* unterliegen. Die *Seedumhüllung absorbiert einen erheblichen*

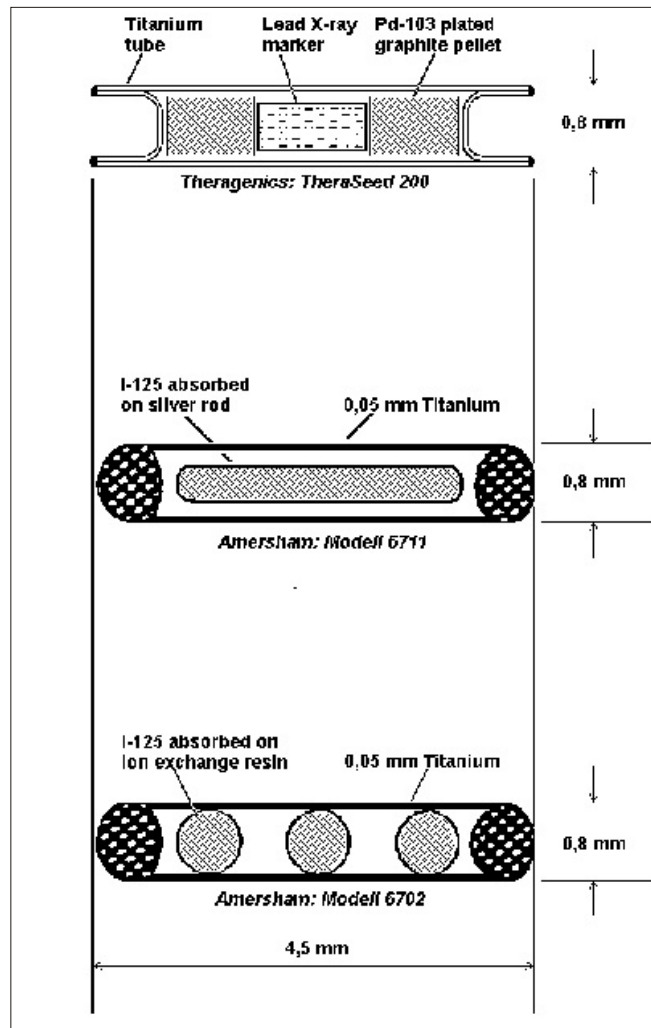


Abb.1. Schemazeichnung eines <sup>103</sup>-Palladium-Seeds (oben: Theragenics TheraSeed 200) und zweier <sup>125</sup>-Iod-Seed Modelle (Mitte: Amersham Modell 6711 und unten: Amersham Modell 6702). Alle Seed-Modelle sind in ihren äußeren Abmessungen identisch und können mit den gleichen Nadeln und Manipulationswerkzeugen verwendet werden. Sie unterscheiden sich, bedingt durch unterschiedliche Nuklide und unterschiedliche Aktivitätsanordnung und Metalleinschlüsse in ihrer Strahlungsverteilung.

Anteil der *Niedrigst-Energie-Photonen*. Der theoretisch eindeutige Zusammenhang zwischen der Aktivität und der resultierenden Dosisleistung geht in der Praxis verloren. Aus einer Messung der Dosisleistung lässt sich nur die *"scheinbare Aktivität"* angeben. Sie wird von den Seedherstellern im Zertifikat angegeben. Aus dem amerikanischen Gebrauch stammt die Angabe der *scheinbaren Aktivität (apparent activity A<sub>app</sub>)* pro Dosisleistungseinheit U(nit). *Ein U entspricht 1mGy<sup>2</sup>/h* (14). Diese Angabe ist nicht nur isotopenspezifisch, sondern auch bauartspezifisch. Die Tabelle 1 enthält eine Übersicht über das für jedes Seedmodell eindeutige Verhältnis  $A_{app}/U$ .

Experimentell bestimm- und überprüfbar ist nur die Luftkermaleistung, nicht die Aktivität, dies gilt vor allem für den klinischen Arbeitsbereich. Daraus ergibt sich eine weitere Schwierigkeit. Aufgrund der sehr niedrigen Photonenenergien des <sup>103</sup>Pd und <sup>125</sup>I tragen die niederenergetischen Photonenanteile zwar im Medium Luft zum Messwert der Kermaleistung bei, im Medium Wasser (Gewebeäquivalent) gelangen sie jedoch durch Absorption nicht zum Betrachtungspunkt und tragen dort nicht zur Dosis bei. Die einfache

Verwendung der in Luft gemessenen Kermaleistung zur Umrechnung in eine Gewebedosis führt zu einer Überschätzung der Dosis.

Für das Isotop <sup>125</sup>I liegen zahlreiche experimentelle Daten vor, die dieser Tatsache Rechnung tragen. Die Taskgroup 43 der AAPM (American Association of Physicists in Medicine) hat dies 1995 in ihrem Report (8) quantifiziert. Infolgedessen werden Dosisangaben bei der Anwendung von <sup>125</sup>I Seeds mit dem Zusatz "vor TG43" bzw. "nach TG43" versehen. *Bei Prostatabehandlungen wird die „vor TG43“ mit 160Gy angegebene Dosis „nach TG43“ mit 144Gy angenommen, d.h. es ergibt sich eine um ca. 10% reduzierte Dosis!*

Für das Isotop <sup>103</sup>Pd schien bislang die Zuordnung von Dosis und scheinbarer Aktivität unproblematisch. Neue Untersuchungen zeigen jedoch, dass dies anscheinend nicht der Fall ist. Vermutlich werden auch die <sup>103</sup>Pd betreffenden Dosisangaben modifiziert werden müssen (siehe Tabelle 2)(19).

Die Überprüfung der Zertifikatangaben erfolgt durch eine klinik-/praxisinterne *Seedkalibrierung*. Typisch ist die dosimetrische Überprüfung einer Charge von

**Dosisberechnung**

Bei der interstitiellen Therapie ergibt sich die Dosis  $D$  in jedem Betrachtungspunkt als Summe aus den Dosisanteilen  $D_i$  aller implantierten Strahler mit der Aktivität  $A$ , bzw. bei der schrittbewegten HDR-Afterloading Technik aus den Dosisbeiträgen jedes Haltepunktes eines Strahlers.

$$D = \sum D_i \quad \text{Gl. 1}$$

Für jeden Dosisanteil gilt

$$D_i(x) = (A G) R(x) f(f) \quad \text{Gl. 2}$$

$A$  repräsentiert die Strahleraktivität,  $G$  die Dosisleistungskonstante und  $x$  die Strahlerposition. Die Winkelfunktion  $f(F)$  beschreibt die Anisotropie der Abstrahlung und kann durch empirische Daten oder Monte-Carlo-Rechnungen beschrieben werden (13).

Die radiale Funktion  $R(x)$  beschreibt den abstandsabhängigen Dosisverlauf, er entspricht in Luft (ideal in Vakuum) dem Abstand-Quadrat-Gesetz und wird in Gewebe durch den Einfluss von Schwächung  $\exp(-mx)$  und Streuung  $S(m,x)$  modifiziert.

$$R(x) = (1/x^2) \exp(-mx) S(m,x) \quad \text{Gl. 3}$$

Es ist üblich, das Produkt  $\exp(-mx) S(m,x) = p(x)$  durch empirisch ermittelte Polynomfunktionen zu ersetzen, z.B. dem Meisberger Polynom (16). Eine andere mathematische Anpassung an die radiale Dosisabhängigkeit kann durch

$$R(x) = R(1) \exp(-mx) B(x) \quad \text{Gl. 4}$$

dargestellt werden (TG43 Formalismus) (15).

Das Abstand-Quadrat-Gesetz ist das dominierende Gesetz bei der Dosisapplikation in der interstitiellen Therapie. Es ist unabhängig von der Energie der Strahlung. Die Polynomwerte  $R(x)$  modifizieren das Abstand-Quadrat-Gesetz zum Teil nur geringfügig. Die Strahlungsenergie hat Einfluss auf die Schwächung und die Streuung. Bei  $^{192}\text{Ir}$  liefert die Streuung an jeden Betrachtungspunkt einen Dosisbeitrag, der den durch Schwächung erlittenen Verlust in etwa kompensiert. Das führt dazu, dass bei Verwendung von Iridium die Dosisverteilung nur wenig vom Abstand-Quadrat Gesetz abweicht. Die niedrigen Energien führen zu einer Modifizierung des Abstand-Quadrat Gesetzes. (Abb. 2).

Relevant ist die Strahlungsenergie für die Austrittsstrahlung aus dem Körper des behandelten Patienten, also aus *strahlenschutzrechtlicher Sicht* bedeutungsvoll. Wegen der relativ hohen mittleren Ener-

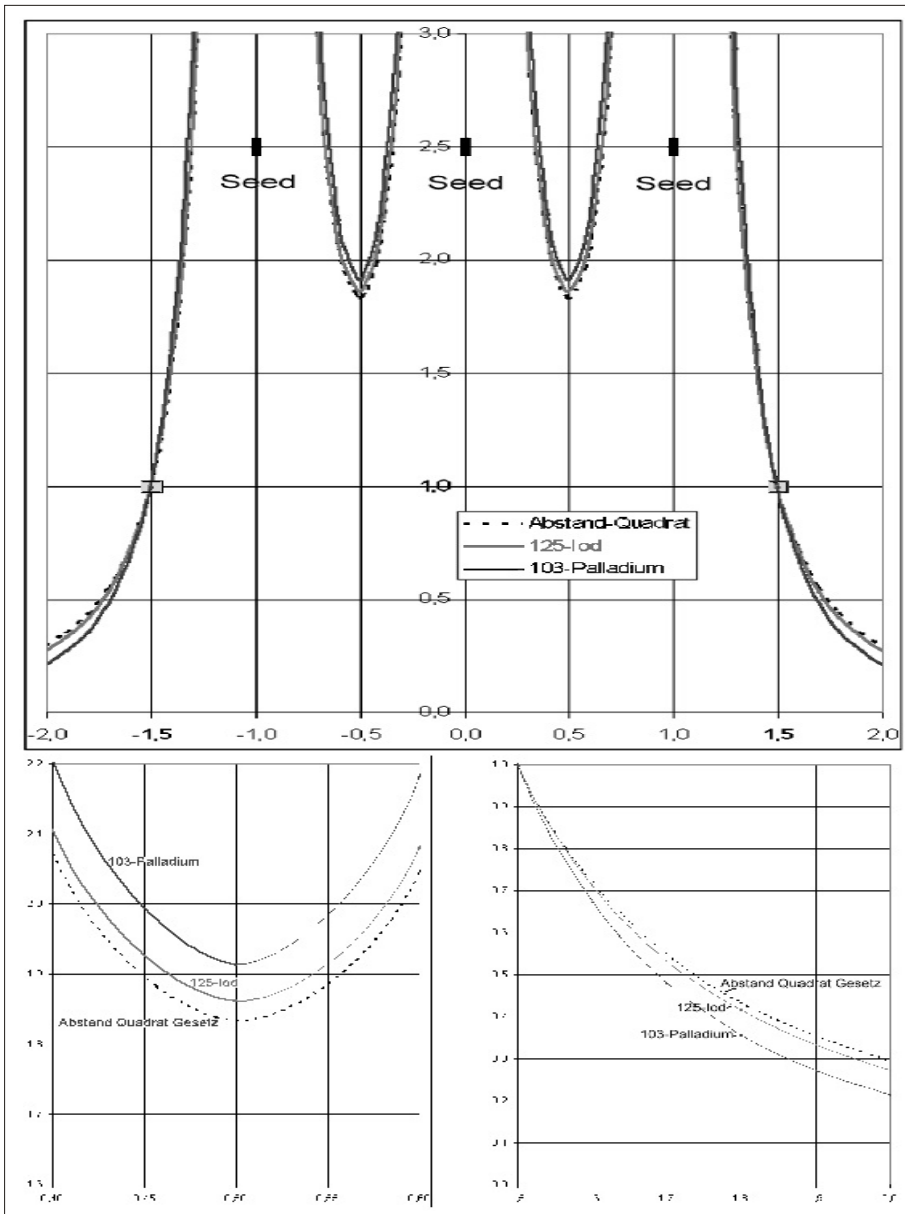


Abb.2. Entlang einer Achse, auf der in je 1cm Abstand (bei -1, 0 und +1) 3 Seeds liegen, ist die Dosisverteilung dargestellt. Die Dosis ist in 0,5cm Abstand links und rechts der äußeren Seeds (bei -1,5 und +1,5) auf 1 normiert. Die Kurven zeigen die Unterschiede zwischen den Dosisverteilungen für das reine Abstand-Quadrat Gesetz (gleichwertig einer 192-Iridium Implantation, gestrichelte schwarze Kurve), die Strahlung des 125-Iod (graue Kurve) und des 103-Palladium (schwarze Kurve). (Oben)

Zwischen den Seeds (-0,5 und +0,5) ist die Dosis relativ zum reinen Abstand-Quadrat Gesetz bei Iod um 2% und bei Palladium um 5% erhöht. Der Unterschied zwischen Palladium und Iod beträgt ca. 3%. (unten links)

Je 0,5 cm rechts bzw. links der äußeren Seeds (-2 und +2) ist die Dosis relativ zum reinen Abstand-Quadrat Gesetz bei Iod auf ca. 90% und bei Palladium auf ca. 70% reduziert. Der Unterschied zwischen Iod und Palladium beträgt ca. 20%. (unten rechts)

etwa 10%. Geeignet sind dazu Schachtkammern (Well chamber), die in nahezu 4p-Geometrie messen können.

**Temporäre Kurzzeitbestrahlung**

Bedingt durch die höhere Photonenenergie sind die Eigenschaften des  $^{192}\text{Ir}$  der Messung leicht zugänglich. Die Dosisleistungskonstante und die Abstands- und Winkelabhängigkeit der Dosisverteilung

sind bekannt (12,15,16). Die Strahlerkalibrierung ist in der klinischen Anwendung schnell und präzise durchführbar. Bei Iridium gilt die Besonderheit, dass das Wechselspiel zwischen Schwächung und Streuung zu einer Dosisverteilung führt, die sich nur um wenige Prozent vom Abstand-Quadrat-Gesetz unterscheidet.

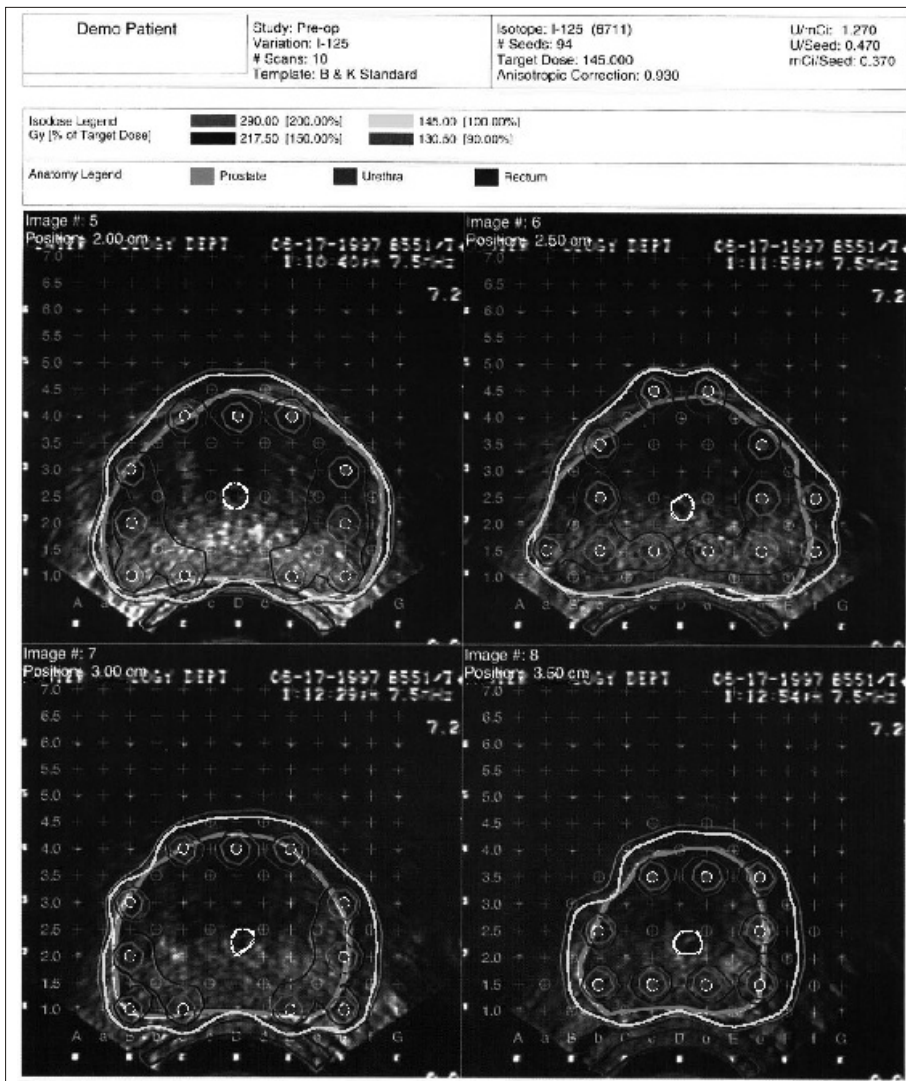


Abb. 3. Es sind exemplarisch vier (von insgesamt 10) Transversalebene einer Ultraschalluntersuchung dargestellt. Die Ebenen haben 5mm Abstand, zeigen die Prostata, die Urethra, das Rektum und die überlagerte Schablonenmatrix zur Seedimplantation. Auf der Grundlage der Ultraschalluntersuchung wurde die präoperative Bestrahlungsplanung durchgeführt. In jeder Ebene sind die dort zu implantierenden Seeds dargestellt, es ist die peripher gewichtete Beladung zu erkennen. Vier Isodosen zeigen das Ergebnis für 125-Iod Seeds: Die 145 Gy Isodose umschließt die Prostata, während die Urethra geschont bleibt.

gie des <sup>192</sup>Ir und seiner relativ langen Halbwertszeit von 74 Tagen, ist einen Entlassung eines mit <sup>192</sup>Ir beladenen Patienten ausgeschlossen. Bei den niedrigen Energien von <sup>125</sup>I und <sup>103</sup>Pd ist der Abschirmeffekt des Umgebungsgewebes ausreichend hoch, um den beladenen Patienten entlassen zu dürfen (Tabelle 1).

**Permanentimplantate**

Die Besonderheit bei Permanentimplantaten besteht darin, dass sie im Patienten abklingen. Es gibt keine konstante, sondern eine nach dem Exponentialgesetz mit zunehmender Zeit t abnehmende Aktivität A(t), die für die Dosisberechnung berücksichtigt werden muss.

$$A(t) = A_{exp}(-t/T) \quad \text{Gl. 5}$$

(mittlere Lebensdauer:  $t, t = 1,443 T_{1/2}$  mit  $T_{1/2}$ : Halbwertszeit)

In dem Masse, in dem die Aktivität eines Seeds abklingt, nimmt die in das Gewebe eingestrahlte Dosis zu. Der Zusammenhang ist in Abb.8.a graphisch dargestellt. Für die erreichte Dosis nach dem vollständigen Abklingen der Aktivität gilt:

$$D = G A_0 t (R(x) f(F)) \quad \text{Gl. 6}$$

Bei vielen Seeds liefert jedes einzelne seinen Dosisanteil zur Gesamtdosis im Betrachtungspunkt.

$$D = S \cdot D_i \quad \text{Gl. 7}$$

$$D = K A_0 t \quad \text{Gl. 8}$$

Die Konstante  $K = S ((R(x) f(F))$  ist abhängig vom verwendeten Seedmodell und der Implantatanordnung.

Die Beziehung zeigt, dass die Dosis der implantierten Aktivität direkt proportional ist.

Das Produkt  $K A_0$  ist gleich der initialen Dosisleistung  $D_0$ , so dass zwischen der Enddosis D und der Anfangsdosisleistung  $D_0$  ein einfacher Zusammenhang besteht:

$$D = D_0 t \text{ oder } D_0 = D/t \quad \text{Gl. 9}$$

**Temporäre Kurzzeitbestrahlung**

Die Bestrahlung wird mit ferngesteuerten Afterloadinganlagen durchgeführt, die fast ausschliesslich nur einen einzigen Strahler verwenden. Er wird programmgesteuert zeitlich nacheinander in die vorimplantierten Nadeln eingefahren und schrittweise bewegt. Die temporäre Kurzzeitbestrahlung erfolgt so schnell, dass die Aktivitätsabnahme unberücksichtigt bleiben kann. Die Gesamtdosis in einem Betrachtungspunkt ergibt sich als Summe aller Dosisbeiträge aus allen Haltepositionen.

$$D = \sum_i (D_i t_i) \quad \text{Gl. 10}$$

$$\dot{I}_i = A G p(x_i) \quad \text{Gl. 11}$$

Ein Vorteil dieser Methode gegenüber implantierten Seeds besteht darin, dass die Dosisanformung an das Zielvolumen sehr flexibel durch die Variation der Haltezeiten gehandhabt werden kann. Die resultierende Dosisverteilung ist verlässlich, da die Dosisapplikation in kurzer Zeit erfolgt und das Risiko von Dislozierungen gering ist. Der Einfluss von Seedwanderungen ist ausgeschlossen und das Anschwellen der Prostata kann berücksichtigt werden bzw. kommt in der kurzen Anwendungszeit nicht zum Tragen.

**Dosierungskonzepte**

**Permanentimplantation**

Die zur Zeit empfohlenen Dosiswerte resultieren aus klinischer Erfahrung. Bis Anfang der Neunziger Jahre wurde die Nomogramm-Methode (17,18) mit der Matched Peripheral Dose bzw. Mean Peripheral Dose (MPD) angewandt. Die MPD wurde nach erfolgter Implantation aus der tatsächlichen Seedlage bestimmt. Die Isodose, die ein dem Prostatavolumen entsprechendes Volumen umschließt, wird zur Referenzisodose und legt den Wert der MPD fest. Aus dieser Definition resultierten oft unterdosierte Volumenanteile in der Prostata. Die zugrundeliegende uniforme Beladungs-

technik ergab zwangsweise inhomogene Verteilungen innerhalb der Prostata mit sehr hohen zentralen Dosen vor allem in der Urethra.

Mit 3D-fähigen Planungssystemen kann gezielt eine peripher gewichtete Beladung der Prostata berechnet werden, es ist das zur Zeit empfohlene Verfahren. Die Urethradosis kann dadurch reduziert werden, bei gleichzeitig ausreichend hoher Dosis im Prostatavolumen. Der steile Dosisabfall von <sup>125</sup>I und <sup>103</sup>Pd Seeds ermöglicht dabei eine sehr gute Schonung der Risikoorgane (siehe Abb.2). Verordnet wird die Minimaldosis (mPD, minimum Peripheral Dose), die der ersten zielvolumenumschliessenden Isodose entspricht.

Tabelle 2 gibt die zur Zeit empfohlenen Dosierungen an. Wegen der oben diskutierten Besonderheit werden zwei Angaben zur Dosierung mit <sup>125</sup>I angegeben. Modifizierungen der Dosisangaben bei <sup>103</sup>Pd werden zur Zeit diskutiert und sind wahrscheinlich (19).

Folgende Parameter sollen bei einer postoperativen Dosisberechnung dokumentiert werden (4):

D<sub>100</sub>: Die Dosis, die 100% des Prostatavolumens bedeckt. Sie entspricht der "minimal peripheral dose" bzw. Minimaldosis der Prostata.

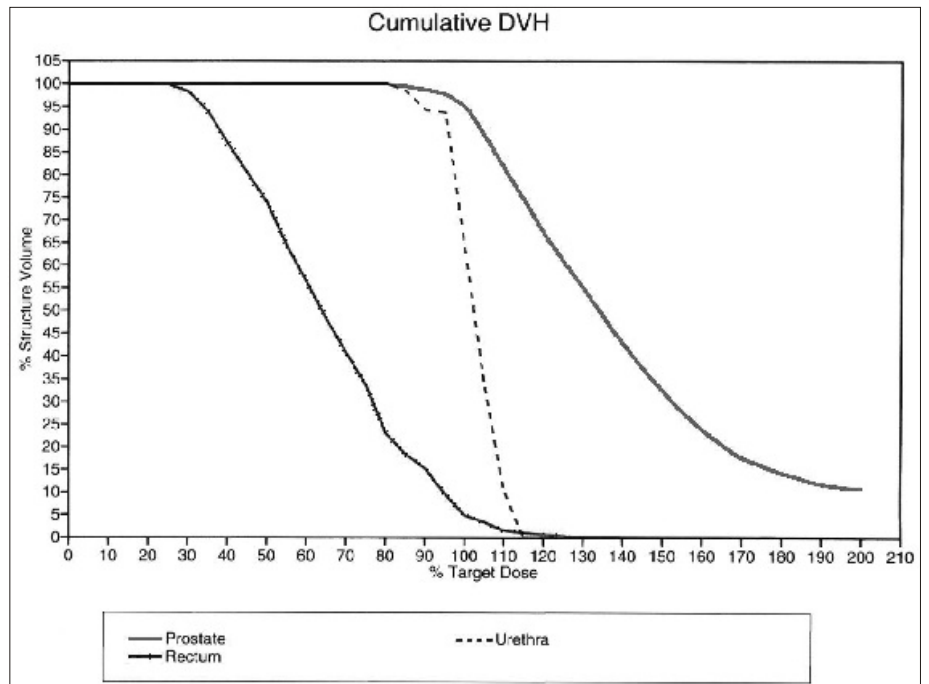
D<sub>90</sub>: Die Dosis, die 90% des Prostatavolumens bedeckt.

V<sub>100</sub>: Der Volumenanteil der Prostata, der mit 100% der Verschreibungsdosis bedeckt ist, er soll mehr als 80% des Prostatavolumens umschliessen (4).

Weitere Parameter, die bei der Dokumentation und postoperativen Qualitätskontrolle angegeben werden sollen, sind D<sub>80</sub>, V<sub>80</sub>, V<sub>90</sub>, V<sub>150</sub> und V<sub>200</sub>. Ebenso sollen die 50%, 80%, 90%, 100%, 150% und 200% Isodosen dokumentiert werden. (4, 21, 22) Die Dosis an der Urethra soll 200%

Abb. 4. Die Abbildung zeigt das kumulative Dosis Volumen Histogramm (DVH) zu der in Abbildung 3 dargestellten präoperativen Planung. Es sind die DVH für die Organe Prostata, Urethra und Rektum angegeben. Über 80% des Prostatavolumens erhalten 100% der Zielvolumendosis. Die Urethra erhält in keinem Volumenanteil mehr als 115% der Zielvolumendosis. Das Rektums erhält sehr geringe Dosen. (oben)

Abb. 5: Das Beladeschema für die Permanentimplantation der Prostata gemäß der präoperativen Planung gibt praktische Handlungsanweisungen für den durchführenden Arzt während der Operation. Mit Hilfe dieser Anweisung ist eine zügige und gleichzeitig sichere Behandlung möglich, vor allem wenn die Nadeln vor dem Eingriff vorbeladen werden und dann mittels der Schablonenmatrix eingeführt werden. (unten)



Demo Patient		Study: Pre-op Variation: I-125 # Scans: 10 Template: B & K Standard	Isotope: I-125 (6711) # Seeds: 94 Target Dose: 145.000 Anisotropic Correction: 0.930	U/mCr: 1.270 U/Seed: 0.473 mCr/Seed: 0.370
--------------	--	--	---	--

Needle Number	Retraction (cm)	Hole Location	Number Seeds
1	1.50	c4.5	2
2	1.50	d4.5	2
3	0.00	C4.0	4
4	0.00	D4.0	5
5	1.00	E4.0	4
6	0.50	b3.5	3
7	3.50	c3.5	2
8	0.50	d3.5	3
9	0.50	e3.5	4
10	1.00	B3.0	3
11	1.00	F3.0	3
12	0.00	b2.5	5
13	0.00	c2.5	3
14	0.00	d2.5	1
15	0.50	e2.5	5
16	1.50	f2.5	2
17	1.00	B2.0	3
18	1.00	F2.0	3
19	1.50	a1.5	2
20	0.50	b1.5	4
21	0.50	c1.5	5
22	0.50	d1.5	5
23	0.50	e1.5	5
24	1.50	H1.5	2
25	1.00	B1.0	3
26	1.00	C1.0	4
27	1.00	E1.0	4
28	1.00	F1.0	3

The retraction legend defines symbols for different retraction planes: Plane 0 (0.00 cm) is a circle, Plane 1 (0.50 cm) is a triangle, Plane 2 (1.00 cm) is a square, Plane 3 (1.50 cm) is a diamond, Plane 4 (2.00 cm) is an inverted triangle, and Special is a hexagon. The main diagram shows a grid of needles (A-G, 1-5) with symbols indicating the retraction plane for each needle.

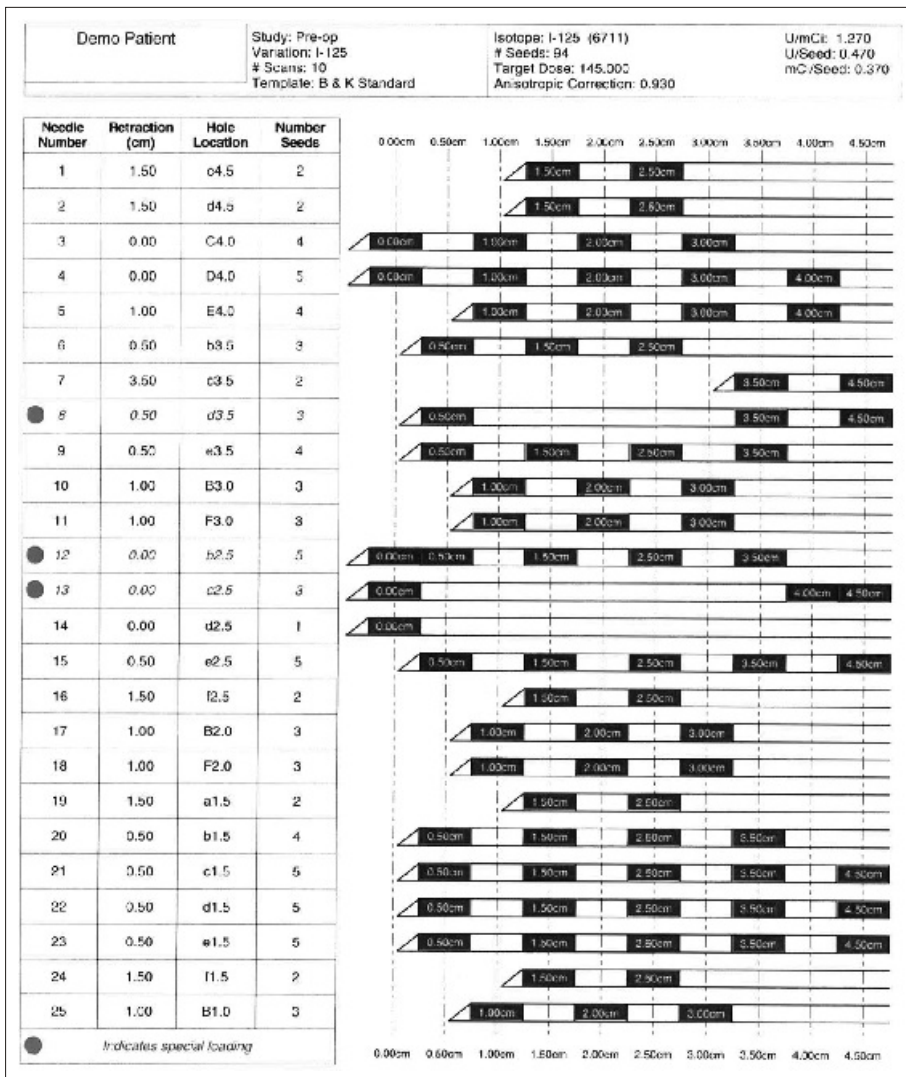
Number of Needles	Seeds per needle
1	1
6	2
9	3
6	4
6	5

Plan Summary	
Total Activity [U]	44.18
Total Activity [mCi]	34.79
Total Needles	28
Total Seeds	94
Extra Seeds	
Total Seeds to Order	

Study Created by \_\_\_\_\_  
Study Approved By \_\_\_\_\_



nicht überschreiten, bzw. die Länge, die mehr als 200% der Dosis erhält, soll minimiert werden.

**Temporäre Kurzzeitbestrahlung**

Die Afterloadingbestrahlung wird als Boosttherapie nach externer Bestrahlung durchgeführt. Es ist zur Zeit Standard, etwa 20 - 30 Gy in Fraktionen mit etwa einwöchiger Pause zu geben. Die Einzeldosis soll dabei je 10 Gy nicht überschreiten.

**Methodik der Applikation**

**Permanentimplantation**

Wenige Wochen vor der Implantation wird beim Patienten mittels transrektalen Ultraschalls (TRUS) die Prostata in 5 mm Schichten vermessen. Die US-Bilder dienen der Indikationsstellung und werden in einen Berechnungscomputer für die Vorplanung eingegeben. Der Computer rekonstruiert das 3-dimensionale Modell der Prostata und der Risikoorgane. Die Anzahl, Lage und Aktivität der Seeds wird optimiert und ein *Implantationsschema* erstellt. Zur Qualitätsbeurteilung liefert die Vorplanung die Dosisverteilung in Form zwei- und dreidimensionaler Isodosen und Dosisvolumenhistogramme (DVH).

Die Abb. 3 zeigt das Ergebnis einer Vorplanung. In vier US Transversalschichten sind die Schablonenmatrix, die in der jeweiligen Ebene liegenden Seeds und Isodosen dargestellt. Das *Dosis-Volumen-Histogramm* (Abb. 4) ermöglicht eine Qualitätsbeurteilung des erstellten Plans unter dem Aspekt der ausreichenden Zielvolumenerfassung mit der gewünschten konformalen Dosisverteilung, sowie die Schonung von Urethra und Rektum.

Aus der Planung ergibt sich weiter die *Anzahl der Seeds* und das *Beladungsmuster* (Abb. 5). Danach erfolgt die *Seed-Beschaffung* mit einer um ca. 10% erhöhten Charge. Die *Aktivitätsüberprüfung* erfolgt an dem 10%-Anteil, der ferner zur Deckung von Verlusten oder zur Nachimplantation kalter Bereiche dient. Danach erfolgt die Vorbeladung der Implantationsnadeln gemäss Planung (Abb. 6).

Qualitätsvorteile ergeben sich durch eine *wiederholte Planung unmittelbar vor der Implantation*, dabei wird die Berechnung ausgeführt, nachdem der Patient bereits auf dem OP-Tisch gelagert und narkotisiert ist und die Fixationsnadeln in Position sind. Es besteht dabei nicht mehr zwingend die *Notwendigkeit, den Patienten in der exakt gleichen Position zu lagern wie bei der Vorplanung*. Der Versuch der Lagerekonstruktion ist mit Zeitaufwand und einem vermeidbaren Fehlerisiko verbunden. Die Neuplanung hingegen

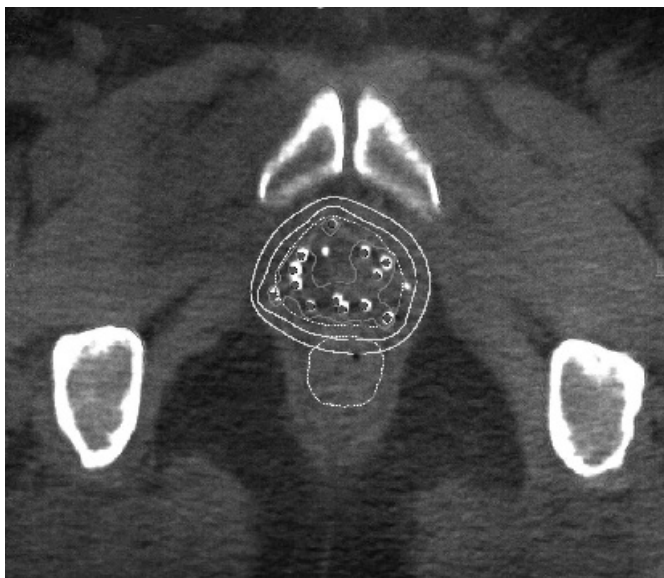


Abb. 6. Für jede Nadel gibt die Planung das individuelle Verteilungsschema von aktiven Seeds und inaktiven Füllstücken (Dummies, resorbierbare Distanzstücke) an. Die Nadeln werden vor Beginn der Operation vorbeladen und kontrolliert, dann während der Operation sequentiell durch die Schablone in die Prostata eingeführt und entladen. (oben) Abb. 7. Ergebnis einer Nachplanung auf der Grundlage einer CT Untersuchung. Knöchernerne Strukturen und

die in der Schnittebene liegenden Seeds stellen sich deutlich dar. Das Rektum und die Organgrenze der Prostata sind schwieriger zu beurteilen. Mit Algorithmen moderner Planungssoftware kann die Lage der Seeds schnell rekonstruiert und die Dosisverteilung berechnet werden. Die Seedpositionen weichen von der regelmäßigen Anordnung der Vorplanung ab, dennoch ergibt sich eine klinisch akzeptable Dosisverteilung, mit der die Prostata erfasst wird. Die Urethra bleibt vor hohen Dosen geschont, ebenso liegt das Rektum außerhalb des Hochdosisbereiches. (links)

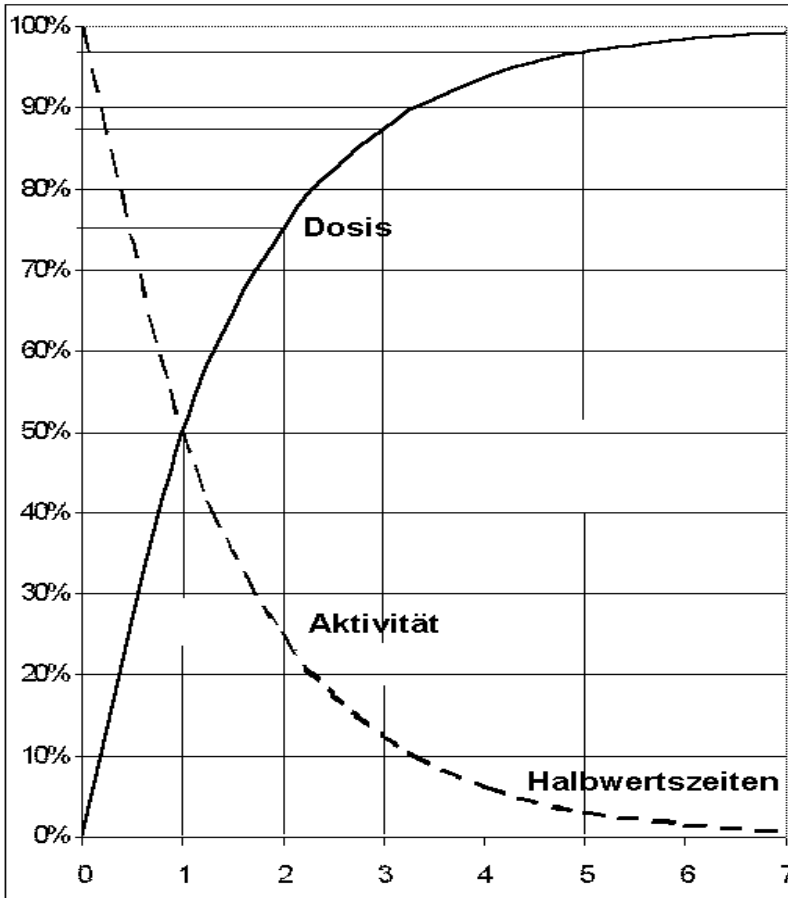
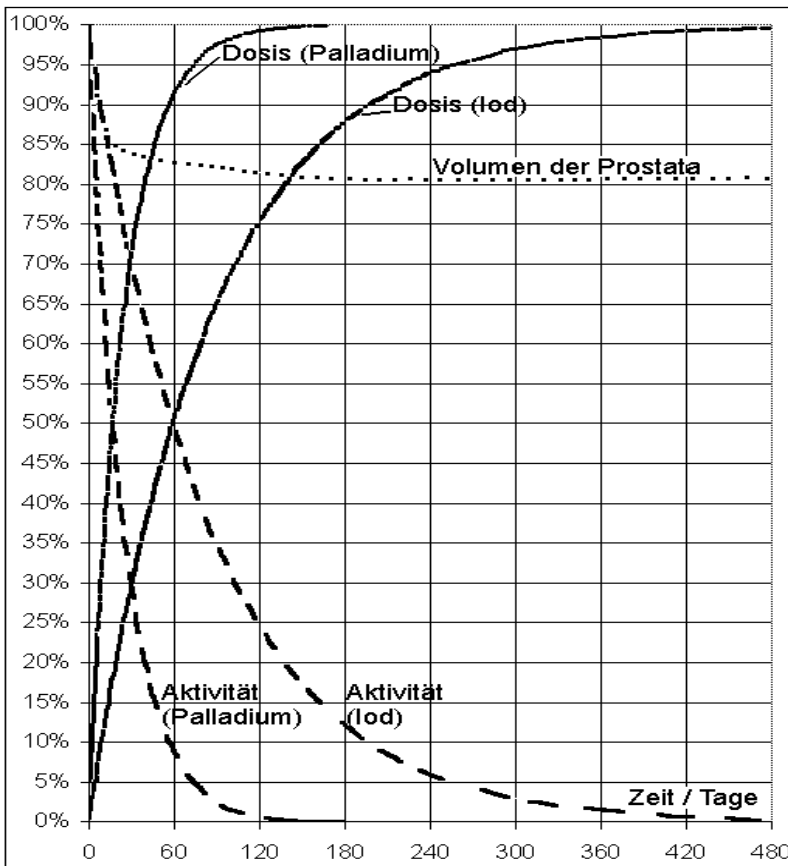


Abb. 8.a. Der Anstieg der Dosis mit der Zeit (es sind Halbwertszeiten aufgetragen) erfolgt im gleichen Maße, in dem die Seedaktivität abnimmt. Theoretisch ist die Dosis erst im Unendlichen vollständig aufgebaut, praktisch hat sie nach 5 Halbwertszeiten 97% (nach 1HWZ 50%, nach 2HWZ 75%, nach 3 HWZ 87,5%, etc.) erreicht. (oben)

Abb.8.b:

Da sich die Halbwertszeiten von Palladium und Iod um den Faktor 3,5 unterscheiden, ist die Dosis bei Verwendung von Palladium um den Faktor 3,5 schneller erreicht. Zusammen mit der höheren anfänglichen Aktivität und Dosisleistung ergibt sich eine höhere biologische Wirksamkeit gegenüber Iodseeds. (unten)



dauert nur wenig länger als die Rekonstruktion der vorgeplanten Lage, die Übereinstimmung der Planung mit der Implantationssituation macht die Seedimplantation genauer.

Der Patient wird in Steinschnittlage gelagert und mit einer generellen oder regionalen Anästhesie vorbereitet. Nachdem die Prostata optimal eingestellt ist, werden 2 bis 4 Fixationsnadeln in die Prostata eingebracht, um die Dislokation der Prostata bei der nachfolgenden Implantation zu unterbinden.

Die vorbeladenen Nadeln werden entsprechend der Vorplanung ultraschallgesteuert mit Hilfe der Schablone in die Prostata eingebracht. Die Position der Nadel in der Schablone, die Eindringtiefe der Nadel in der Prostata und die Anzahl der Seeds in der Nadel ergeben sich aus dem Beladungsschema. Mittels Ultraschall wird jede Nadelposition und ihre Eindringtiefe in der Prostata kontrolliert. Durch Zurückziehen der Nadel werden dann die Seeds in die Prostata implantiert. Gegebenenfalls können Echtzeitberechnungen der Dosisverteilung zur direkten Dosisdokumentation durchgeführt werden und/oder Handlungsanweisung zur sofortigen Modifizierung im Operationsaal liefern.

Durch eine Urethrocystoskopie kann die Blase inspiziert, gegebenenfalls Seeds aus der Blase oder der Harnröhre entfernt werden. Durch die ultraschallgesteuerte Seedimplantation und anschließender Röntgendurchleuchtung sind fehlimplantierte Seeds allerdings selten.

#### Nachplanung zur Dokumentation

Bei jedem Patienten muss postoperativ eine Nachplanung (postplanning) durchgeführt werden. Sie dokumentiert die Qualität des Implantats und ist wichtig für die spätere Korrelation mit dem klinischen Ergebnis. Die Leitlinien der ABS schreiben die postoperative Qualitätskontrolle zwingend vor (4, 23).

In 2 Ebenen angefertigte Röntgenaufnah-



men (a.-p. und seitlich) können zur Dokumentation der Seedsanzahl genutzt werden, die 3-dimensionale Rekonstruktion der Seedslage ist jedoch schwierig, ausserdem werden die anatomischen Strukturen von Prostata, Urethra, Samenblase, Blase und Rektum nicht dargestellt. Dosis-Volumen-Histogramme können ebenfalls nicht erstellt werden.

Aussagekräftig ist nur eine 3D-fähige Methode. Die zur Zeit meistgenutzte Methode beim "postplanning" ist CT. Nach einigen Tagen, Wochen oder Monaten (22) wird hierzu ein *Dünnschicht-CT* durchgeführt, in den Planungscomputer eingelesen, die Lage der Seeds in der Prostata ermittelt und die resultierende Dosis in der Prostata dokumentiert.

Die Abb. 7 zeigt exemplarisch eine Transversalebene aus einer CT Untersuchung mit anatomischen Strukturen, rekonstruierter Seedlage und resultierender Dosisverteilung. Nützlich sind dazu Softwarealgorithmen, die eine automatische Rekonstruktion der Seedposition ermöglichen.

Die Kontrolle kann auch mittels NMR (24) durchgeführt werden. Während *im CT die Seeds gut zu lokalisieren sind und die Prostatagrenze* dagegen schlecht zu definieren ist, ist es beim *NMR umgekehrt*. Möglich ist eine Bildfusion, um die Vorteile der beiden Verfahren zu kombinieren.

Kritisch ist der Zeitpunkt der postoperativen Kontrolle. Wird sie früh durchgeführt, ist das Prostatavolumen durch Hämatome oder Ödeme vergrössert und die berechnete Dosis ist ca. 10% zu niedrig. Reihenuntersuchungen nach Seedimplantationen haben gezeigt (22), dass die optimale Zeitspanne nach der Implantation für <sup>125</sup>I ca. 3-5 Wochen und für <sup>103</sup>Pd 2-3 Wochen ist.

Grundsätzlich sind implantierte Seeds nach dem Ablegen in der Prostata frei beweglich. Die Nachplanung gibt Auskunft über das Ausmass und die Auswirkung auf die Dosisverteilung. Untersuchungen zeigen, dass aufgrund der grossen Zahl implantierter Seeds der Einfluss von Lageveränderungen gering ist (25). Aus organisatorischen Gründen wird oft die CT-Untersuchung am 1. postoperativen Tag durchgeführt.

Vergleiche zwischen CT- und Ultraschall-Bildern derselben Prostata ergeben *bis zu 30% Unterschied bei der Volumenbestimmung*, bedingt durch die sehr unscharfe Darstellung der Prostata im CT. Diese Ungenauigkeit schlägt sich in der Dosisberechnung nieder, denn Verglichen wird die ultraschallgestützte Vorplanung mit der CT-(ggf. NMR-) gestützten Nachplanung.

Die *Bestimmung der wirklichen Dosisverteilung* ist praktisch unmöglich. Die Gründe liegen darin, dass die Prostata operationsbedingt eine Volumenänderung durchläuft. Verursacht durch Häm-

atom steigt das Prostatavolumen *innerhalb weniger Stunden bis Tage auf das 1,5 bis 3-fache* an. Danach nimmt das Volumen innerhalb von *1 bis 4 Wochen* wieder bis auf das ursprüngliche Volumen ab. (Abb.8b)

Innerhalb dieses Zeitraums wird ein wesentlicher Teil der Strahlenwirkung aus den Implantaten freigesetzt. Abb. 8a zeigt den Zusammenhang quantitativ. *Nach einer Halbwertszeit sind 50% der Gesamtdosis appliziert. Diese beträgt bei Palladium 3 Wochen und bei Jod 7 Wochen.*

## Temporäre 192-Ir-HDR-Kurzzeitbestrahlung

Die Methodik entspricht weitgehend derjenigen bei der Permanentimplantation. Die Patientenlagerung, die ultraschallgestützte Echtzeitkontrolle und die schablonengestützte Nadelpositionierung sind identisch. Es wird eine Nadelanordnung gewählt, die der peripheren Beladung entspricht. Die Dosisberechnung kann dann schnell erfolgen und die Dosisverteilung durch Modifizierung von Haltezeiten optimiert werden. Softwarealgorithmen ermöglichen ein schnelles optimiertes Ergebnis. Die Bestrahlung erfolgt innerhalb weniger Minuten für eine Fraktion von maximal 10Gy. Eine Nachplanung wie bei der Permanentimplantation entfällt.

## Bibliographie

1. *Pasteau O.*: Traitement du cancer de la prostate par le Radium. Rev. Malad. Nutr., 363-367, 1911.
2. *Holm H.H., Juul N., Pedersen J.F., et al.*: Transperineal I-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasound. J. Urol. 130, 283-286, 1983.
3. *Cormack R.A., Kooy H., Tempany C.M., D'Amico A.*: A clinical method for real-time dosimetric guidance of transperineal 125I prostate implants using interventional magnetic resonance imaging. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 46(1), 207-214, 2000.
4. *Nag S., Beyer D., Friedland J., Grimm P., Nath R.*: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44(4), 789-799, 1999.
5. *Kovacs G., Wirth B., Bertermann H. et al.*: Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy at nodal negative prostate cancer patients: an intermediate analysis after 10 years experience. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 36, 198, 1996.
6. *Mate T.P., Gottesmann J.E., Hatton J. et al.*: High Dose Rate afterloading iridium-192 prostate brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4, 1525, 1998.
7. *Ling C.C.*: Permanent implants using Au-198, Pd-103 and I-125: radiobiological considerations based on the linear quadratic model. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23(1), 81-87, 1992.

8. *Nath R., Anderson L.L., Luxton G., Weaver K.A., Williamson J.F., Meigooni A.S.*: Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. Medical Physics 22, 209-234, 1995.

9. *Wallace R.E., Fan J.J.*: Evaluation of a new brachytherapy iodine-125 source by AAPM TG 43 formalism. Med. Phys. 25, 2190-2196, 1998.
10. *Wallace R.E., Fan J.J.*: Dosimetric characterization of a new design 103 palladium brachytherapy source. Med. Phys. 26, 2465-2470, 1999.
11. *Seltzer S.M., Lamperti P.J., Loevinger R., Soares C.G., Weaver J.T.*: New NIST air-kerma strength standards for I-125 and Pd-103 brachytherapy seeds. Med. Phys. 25, 170-171, 1998.
12. *Nath R., Meigooni A.S. et al.*: Anisotropy functions for Pd-103, I-125, and Ir-192 sources. Medical Physics 20(5), 1465-1473, 1993.
13. *Weaver K.*: Anisotropy functions for <sup>125</sup>I and <sup>103</sup>Pd sources. Med. Phys. 25, 2271-2278, 1998.
14. *Williamson J.F., Coursey B.M., DeWerd L.A., Hanson W.F., Nath R., Rivard M.J., Ibbott G.*: On the use of Apparent Activity (Aapp) for Treatment Planning of 125I and 103Pd interstitial Brachytherapy Sources: Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Subcommittee on Low-Energy Brachytherapy Source Dosimetry. Med. Phys. 26, 2529-2530, 1999.
15. *Meigooni A.S., Nath R.*: A comparison of radial dose functions for Pd-103, I-125, Sm-145, Am-241, Yb-169, Ir-192, and Cs-137. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 22(5), 1125-1130, 1992.
16. *Meisberger L.L., Keller R.J., Shalek R.J.*: The effective attenuation in water of gamma rays of gold 198, iridium 192, caesium 137, radium 226, and cobalt 60. Radiology 90, 953, 1968.
17. *Anderson L.L.*: Spacing nomograph for interstitial implants of I-125 seeds. Medical Physics 3, 48-51, 1976.
18. *Anderson L.L., Moni J.V., Harrison L.B.*: A nomograph for permanent implants of palladium-103 seeds. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 27, 129-135, 1993.
19. *Williamson J.F., Coursey B.M., DeWerd L.A., Hanson W.F., Nath R., Rivard M.J., Ibbott G.*: Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on <sup>103</sup>Pd Interstitial Source Calibration and Dosimetry: implications for dose specification and prescription. (AAPM Report 69). To be published in Med. Phys., April 2000.
20. *Bice W.S. Jr., Prestidge B.R., Prete J.J., Dubois D.F.*: Clinical impact of implementing the recommendations of AAPM Task Group 43 on permanent prostate brachytherapy using 125I. American Association of Physicists in Medicine. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40(5), 1237-1241, 1998.
21. *Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T., Lief J.H.*: Potential role of various dosimetric quality indicators in prostate brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44(3), 717-724, 1999.
22. *Prestidge B.R., Bice W.S., Kiefer E.J., Prete J.J.*: Timing of computed tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40(5), 1111-1115, 1998.
23. *Nag S., Bice W., DeWyngeart K., Prestidge B., Stock R., Yu Y.*: The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachy-

- therapy postimplant dosimetric analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46(1), 221-230, 2000.
24. *Moreland M.A., Wijndman H.K., Beersma R., Bakker C.J.G., Battermann J.J.*: Evaluation of permanent 125I Prostate Implants using Radiography and Magnetic resonance Imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 927-933, 1997.
25. *Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T., Lief J.H., Benson M.L.*: Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46(1), 215-220, 2000.
26. *Luse R.W., Blasko J., Grimm P.*: A method for implementing the American Association of Physicists in Medicine Task Group-43 dosimetry recommendations for 125I transperineal prostate seed implants on commercial treatment planning systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37(3), 737-41, 1997.
27. *Yu Y., Anderson L.L., Li Z., Mellenberg D.E., Nath R., Schell M.C., Waterman F.M., Wu A., Blasko J.C.*: Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. *Med. Phys.* 26(10), 2054-2076, 1999.