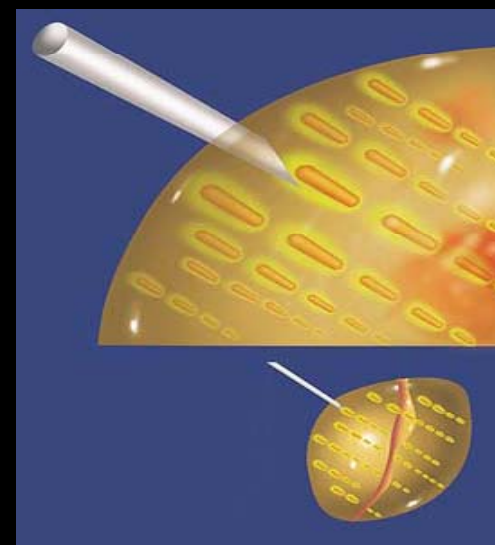
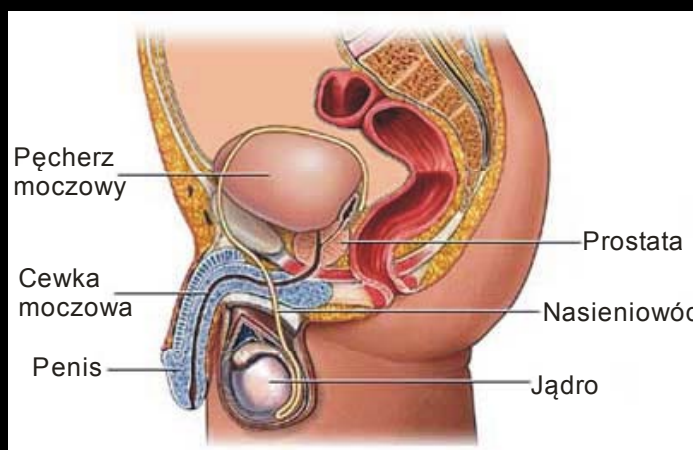




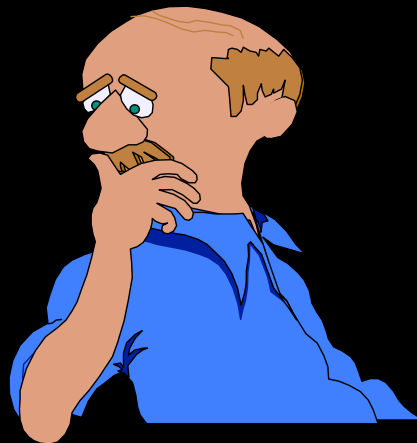
Implanty stałe w leczeniu nowotworów-przyszłość czy ślepa uliczka?

Dr hab. n. med. Janusz Skowronek
Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań,
26.03.2008



**Pacjenci pragną być wyleczeni z choroby
przy zastosowaniu metod
o najmniejszej inwazyjności, najmniejszym
ryzyku nawrotu, powikłań
i zachowaniu wysokiej jakości życia.**

?



Zastosowanie implantów stałych

Rak prostaty

Rak piersi

Rak wątroby, trzustki

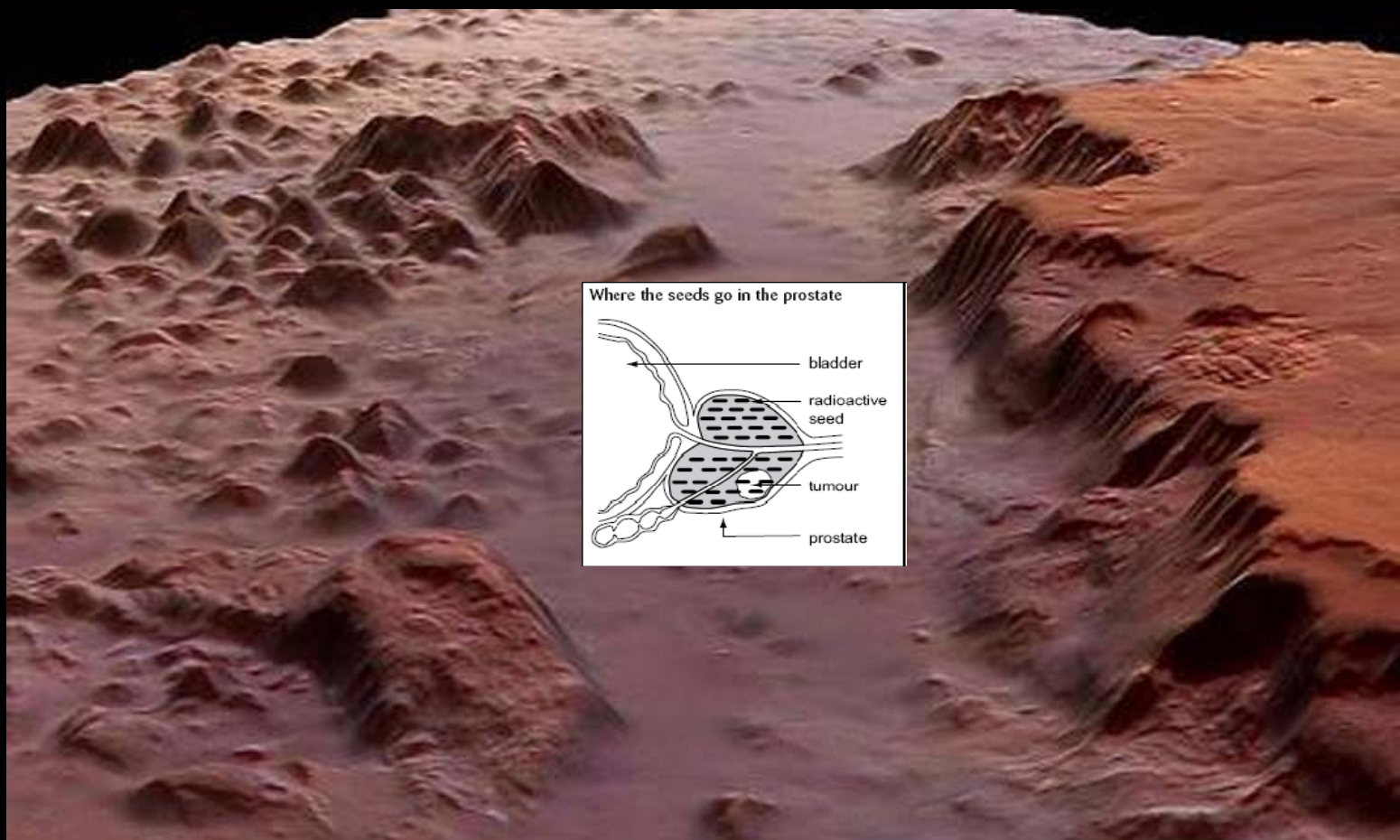
Nowotwory mózgu

Rak płuca

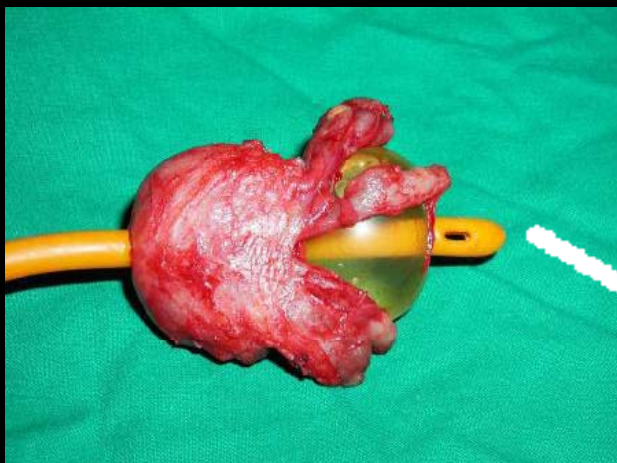
Rak jamy ustnej, nosogardła, w. chłonne szyi

Rak sromu

Implanty stałe – rak gruczołu krokowego



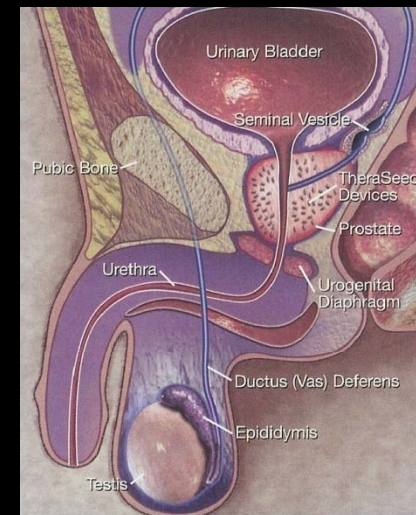
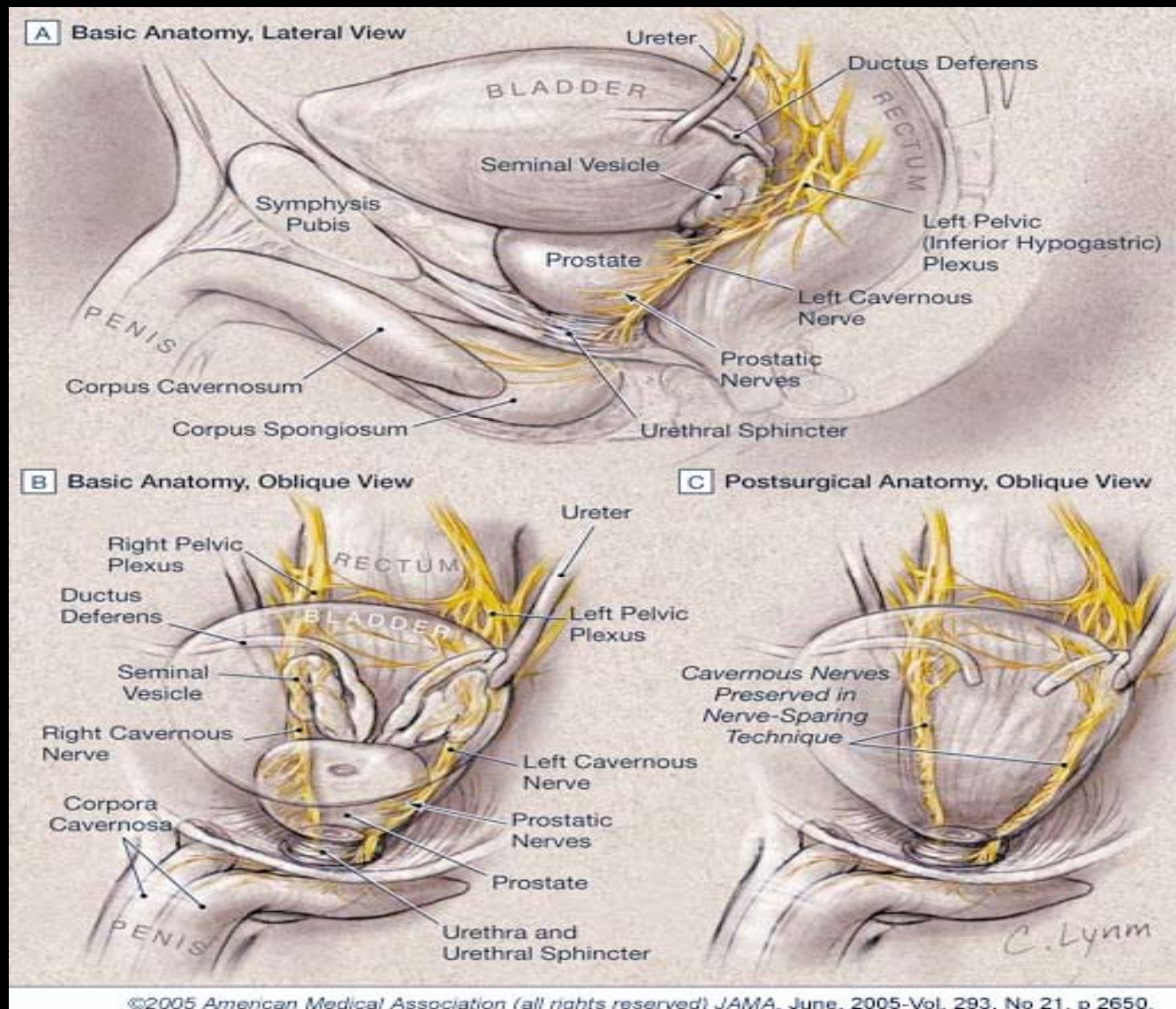
**Punkt widzenia
urologa...**



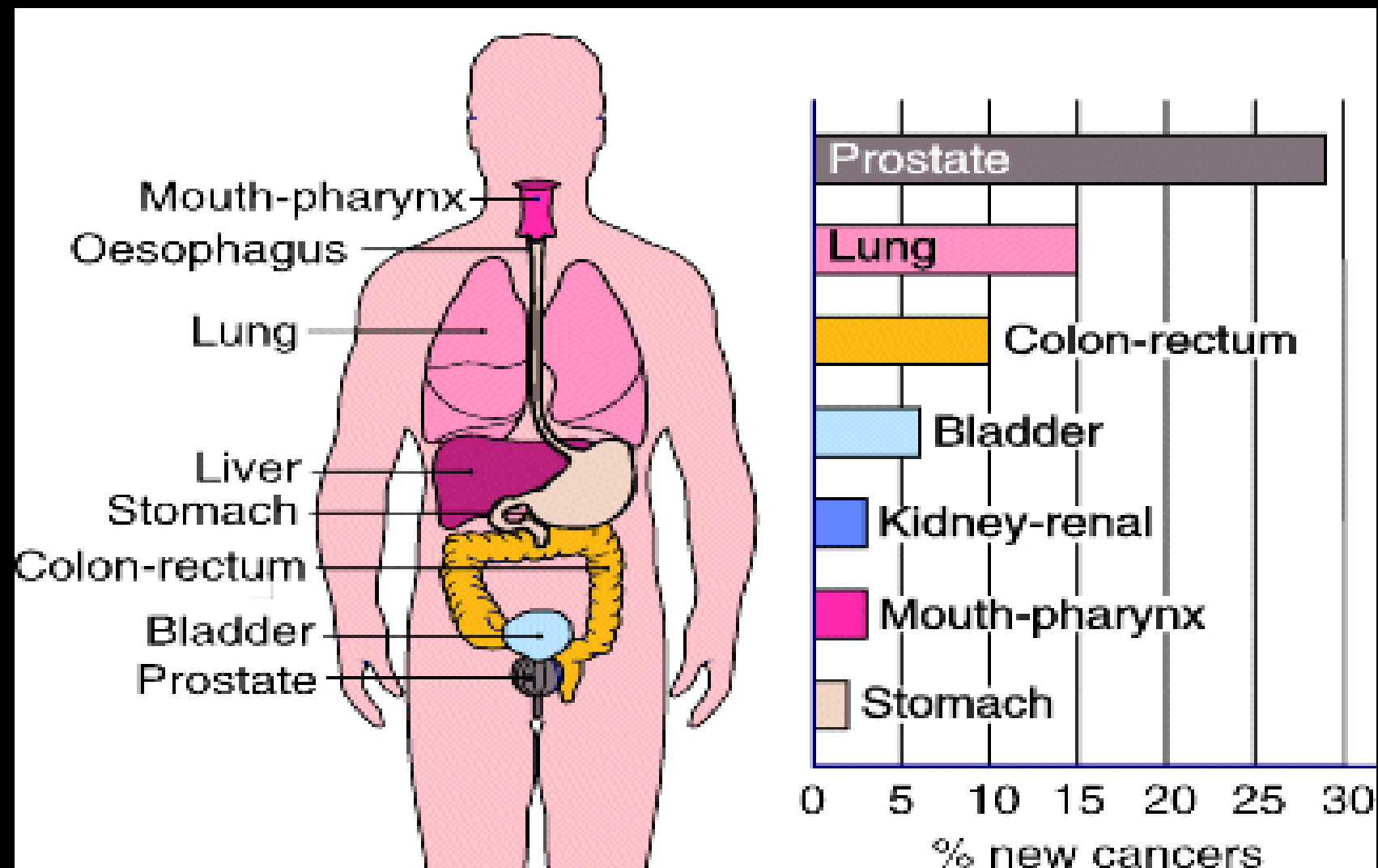
**Punkt widzenia
lekarza...**



Anatomia – impotencja po zabiegu!!!!



Rak prostaty jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem w wysoko rozwiniętych krajach świata. W 2004 roku stwierdzono 1,554,700 nowych zachorowań.

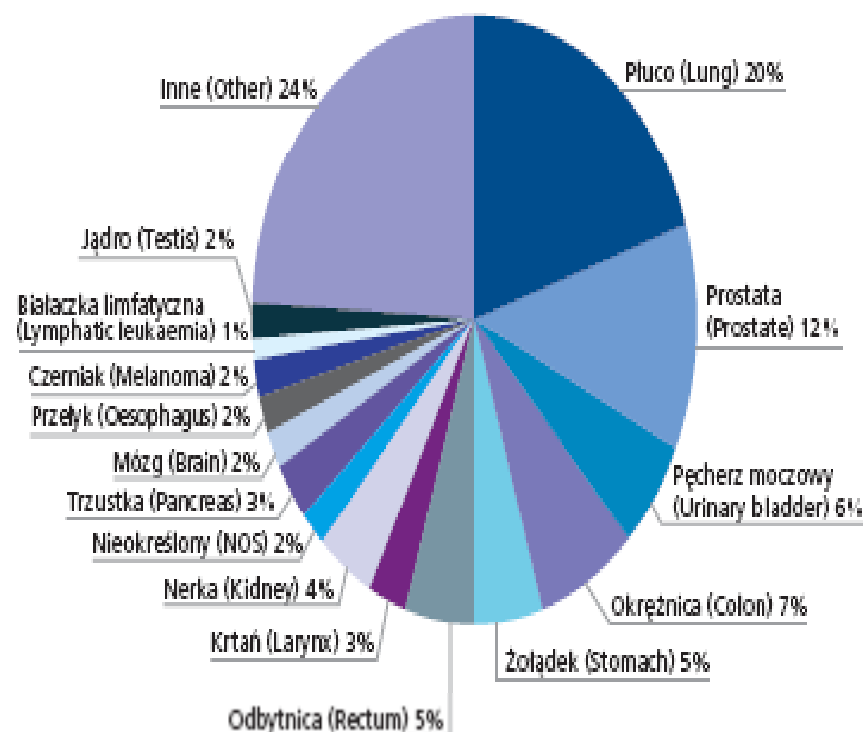


Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2005 roku

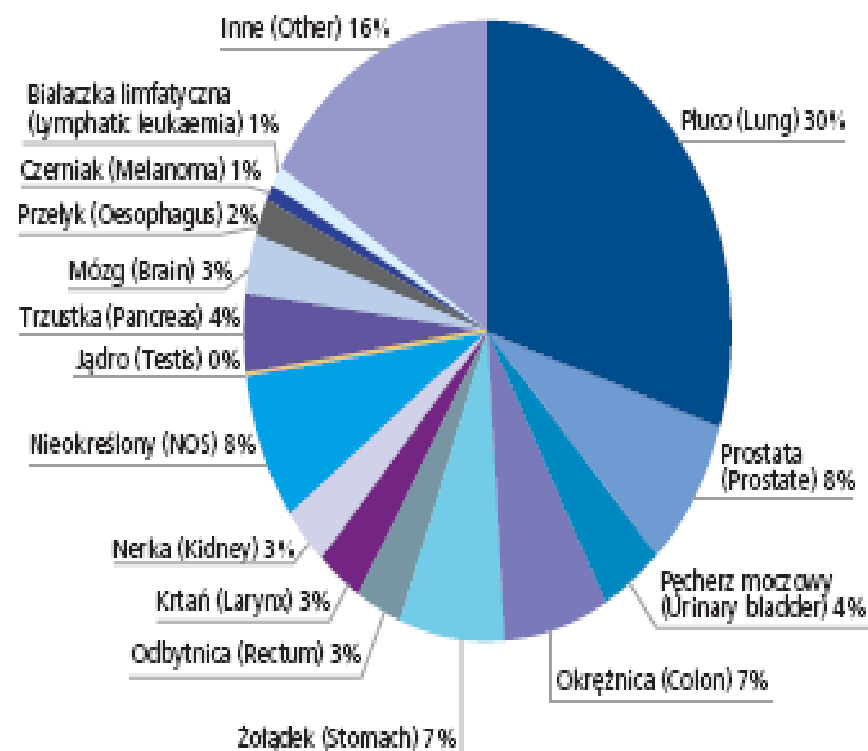
WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII

Biuletyn nr 4, WIELKOPOLSKI REJESTR NOWOTWORÓW

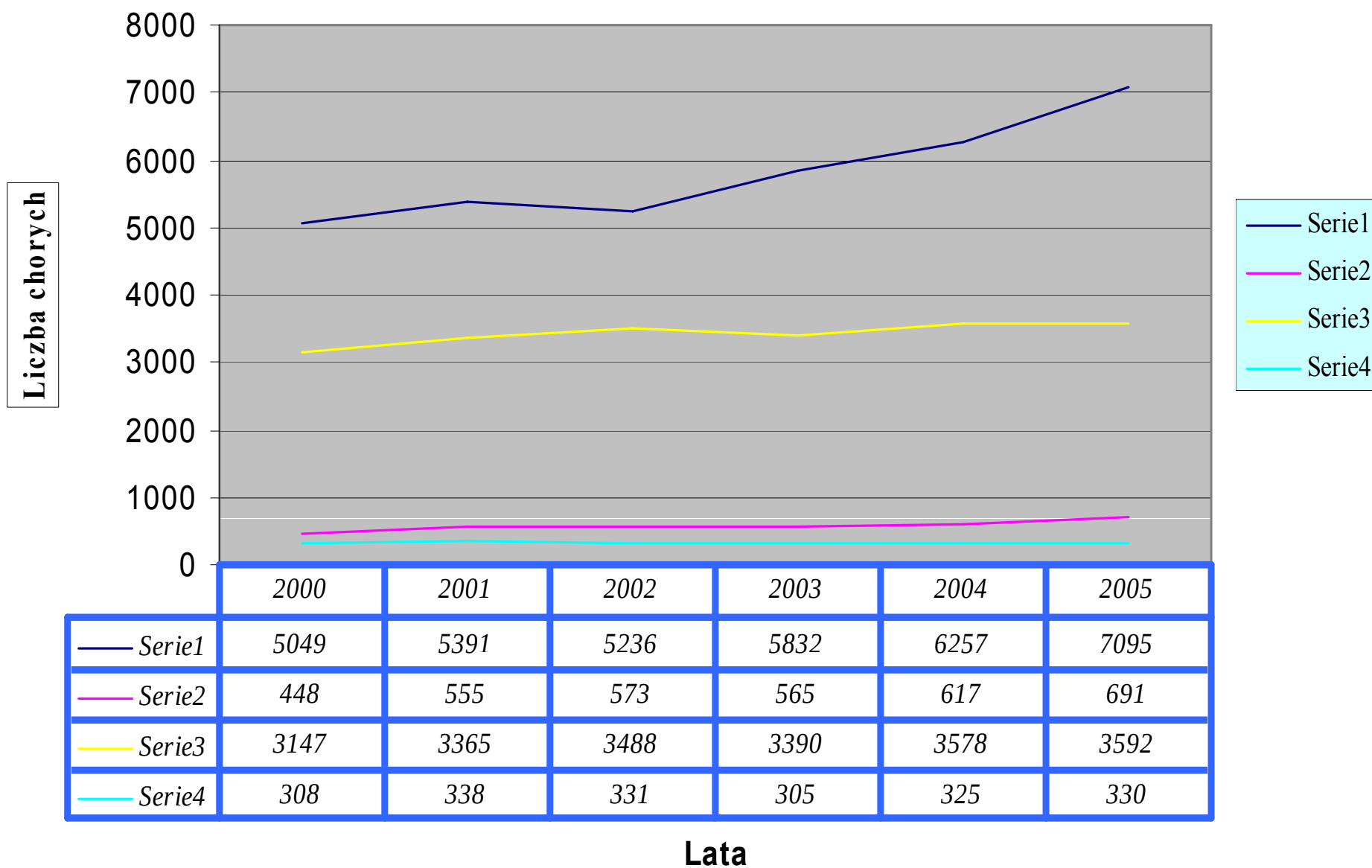
Struktura zachorowań u mężczyzn w Wielkopolsce



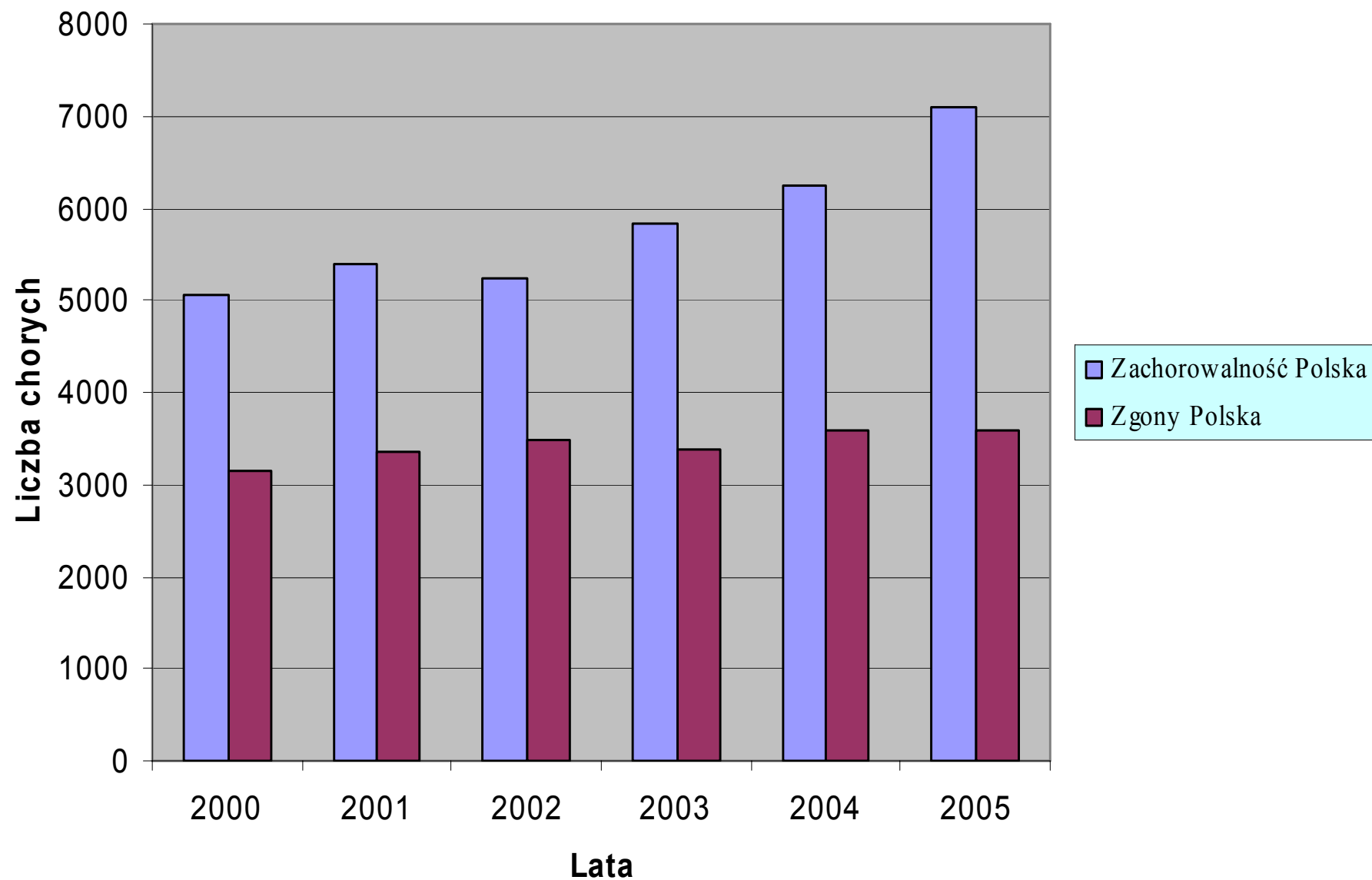
Struktura zgonów u mężczyzn w Wielkopolsce



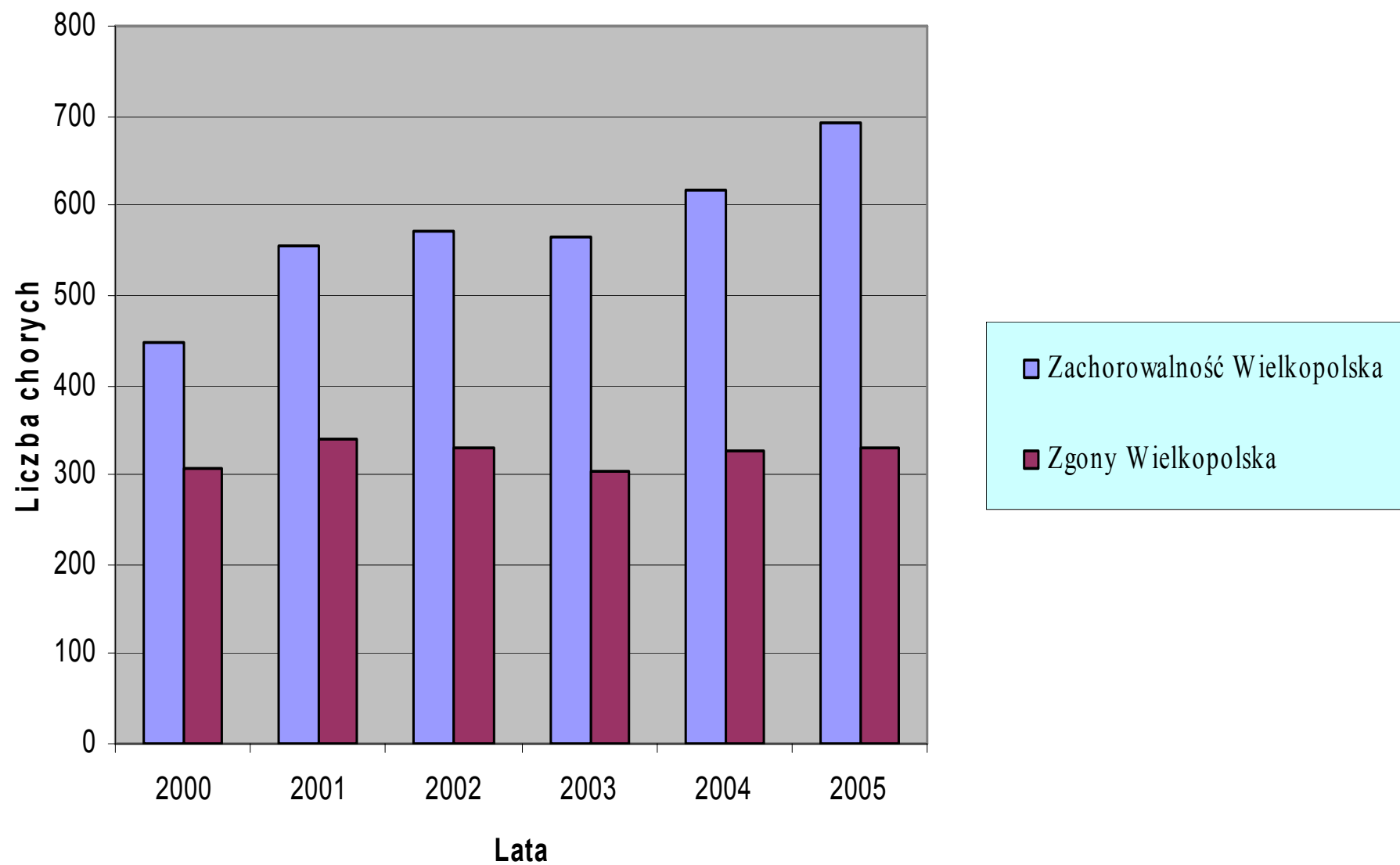
Rak prostaty - zachorowalność, zgony



Rak prostaty - zachorowalność i zgony w Polsce

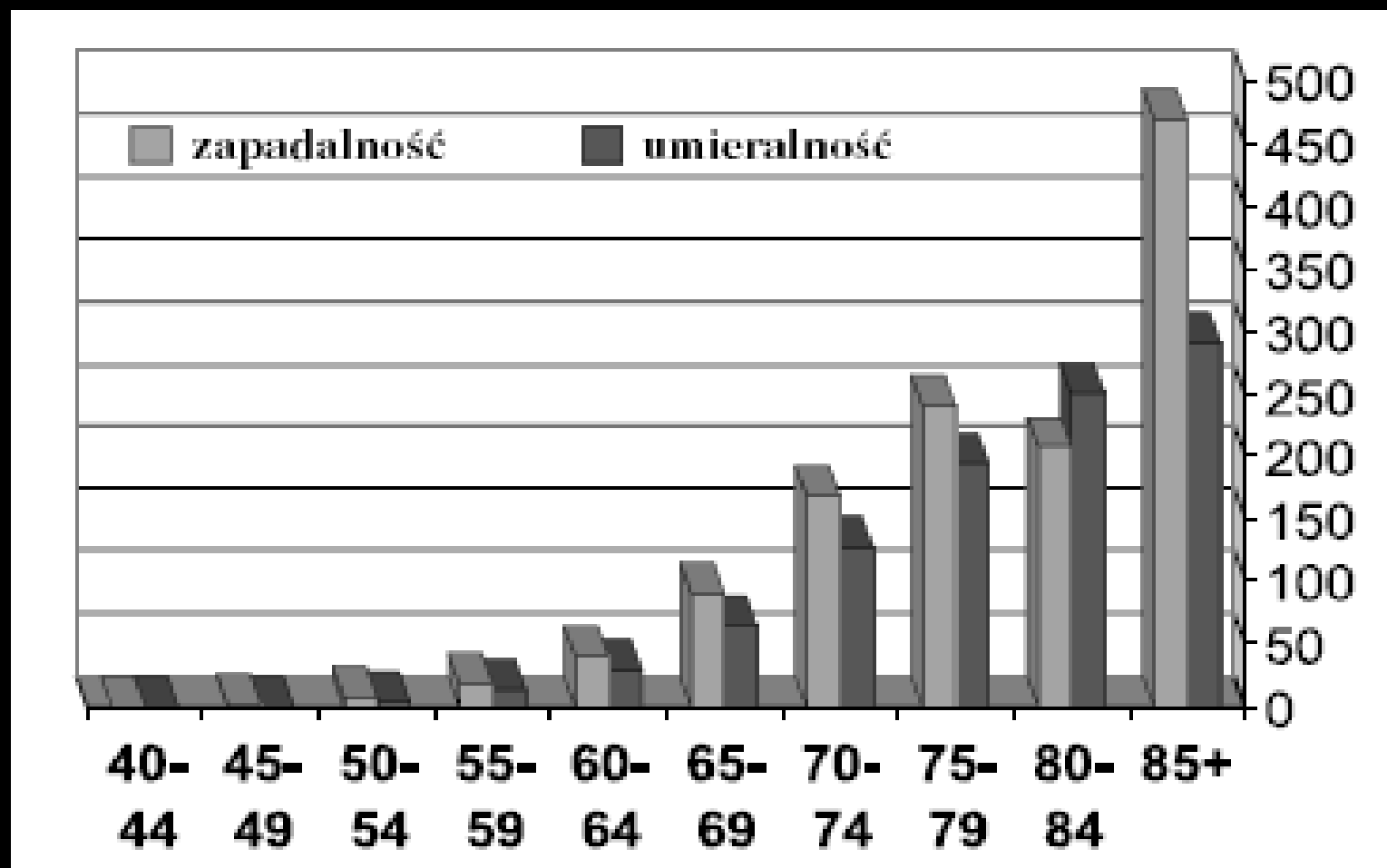


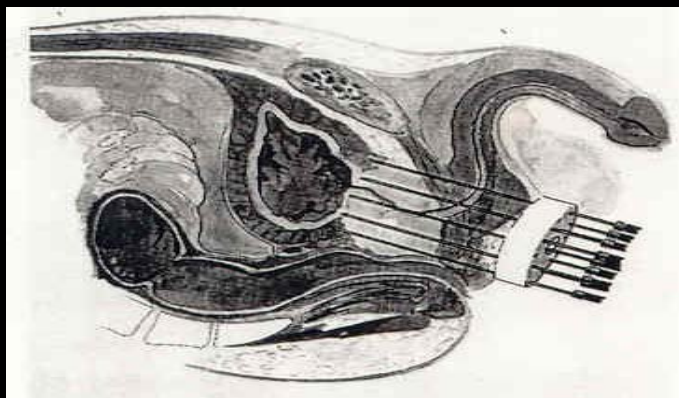
Rak prostaty - zachorowalność i zgony w Wielkopolsce



Współczynniki surowe zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce (na 100 000) w poszczególnych grupach wiekowych w 2000 roku

(według: Didkowska J. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; Krajowy Rejestr Nowotworów; Warszawa 2003)





Rak gruczołu krokowego

	USA (2003)	Europa (2004)	Polska (2005)
Zachorowalność	220.900	240.000	7095
	13,1%	35,4%	50,6%
Zgony	28.900	85.000	3592

Japonia – 15.1/100.000



Szwecja – 81.8/100.000

* „Annals of Oncology”, Boyle, 2005,

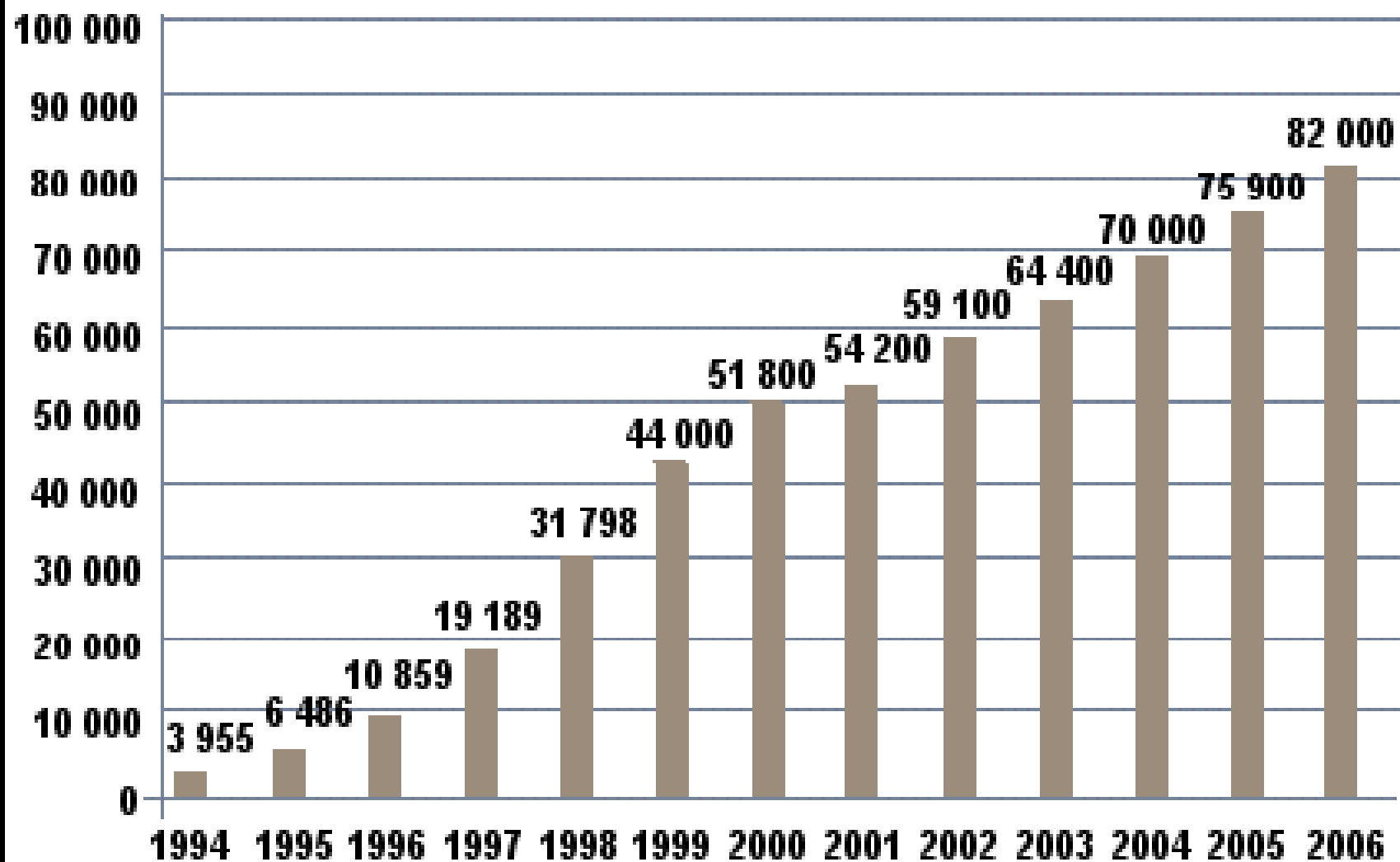
* ESTRO-EAU Teaching Course on Brachytherapy for Prostate Cancer, Kiel 2003,

* Wronkowski, kurs Gliwice 2004

Tendencje w metodach leczenia (USA)

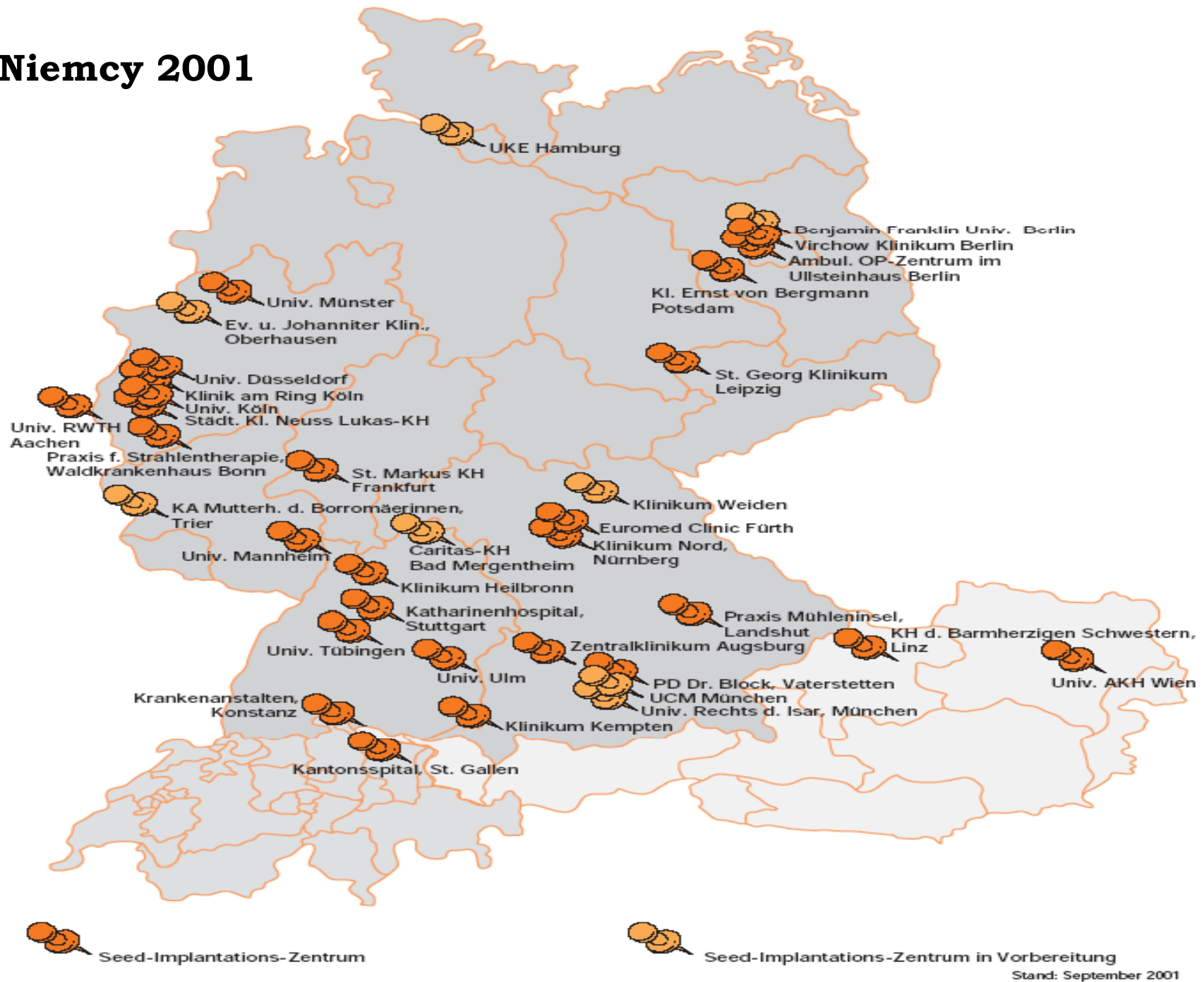
Martinez A i wsp., ASTRO 2003

	1995	2002	2004	2006
Chirurgia	65%	33%		
Teleterapia	30%	31%		
<u>Brachyterapia</u>	<u>5%</u>	<u>36%</u>	<u>>40%</u>	<u>>50%(?)</u>
Liczba chorych	8.000		70.000	



Brachytherapy cases done in the USA

Niemcy 2001



Historia brachyterapii raka gruczołu krokowego

- **1909** pierwszy chory – Wiedeń, **rad**, przetoka, (Zuckerkanndl)
- **1910** początek brachyterapii **radem** (Paschkis, Titinger, Pasteau, Degais)
- **1917** sprzęt dozymetryczny (Young)
- **1940** doświadczenia z **radonem** (Baringar)

- **1952** pierwsza śródoperacyjna aplikacja **Au-198** (Flocks)
- **1965** skojarzona brachyterapia śródoperacyjna **Au-198** z teleradioterapią (Carlton)
- **1971** aplikacja implantów stałych **J-125** (Whitmore)
- **1977** ręczny afterloading **Ir-192** (Court, Chassagne)
- **1983** aplikacja przekroczoowa pod kontrolą **TRUS** (Syed, Holm)
- **1985** pierwsza aplikacja **HDR Ir-192** (Bertelmann)

Historia – implanty stałe

- **1911** Pasteau - pierwsze doniesienie na temat brachyterapii w leczeniu raka prostaty. Leczenie polegało na pojedynczej aplikacji **źródła radowego** do gruczołu krokowego poprzez cewnik.
- **1922** Denning - 100 przypadków leczonych taką samą techniką. Powikłania były znamienne, dotyczyły 15-20 proc. pacjentów.
- **1972** Whitmore i wsp. – metoda brachyterapii polegająca na przezłonowym, chirurgicznym aplikowaniu radioaktywnych źródeł **I-125** do gruczołu krokowego.
- Carlton - użycie **Au-198** w skojarzeniu z teleradioterapią.
- Wyniki uzyskane w tym okresie były jednak niezadowalające.
- Przełomem w brachyterapii raka gruczołu krokowego było wprowadzenie przezkroczonej aplikacji źródeł (**Holm 1983**).
- Wprowadzenie **TRUS** oraz tomografii komputerowej do planowania leczenia - większa precyzja przy planowaniu rozkładu dawki.



Techniki brachyterapii:

Ze względu na **aktywność źródła (moc dawki)**
brachyterapię dzieli się na:

1. LDR (Low Dose Rate) 1-2 mCi/cm 0,4 - 2 Gy /h)

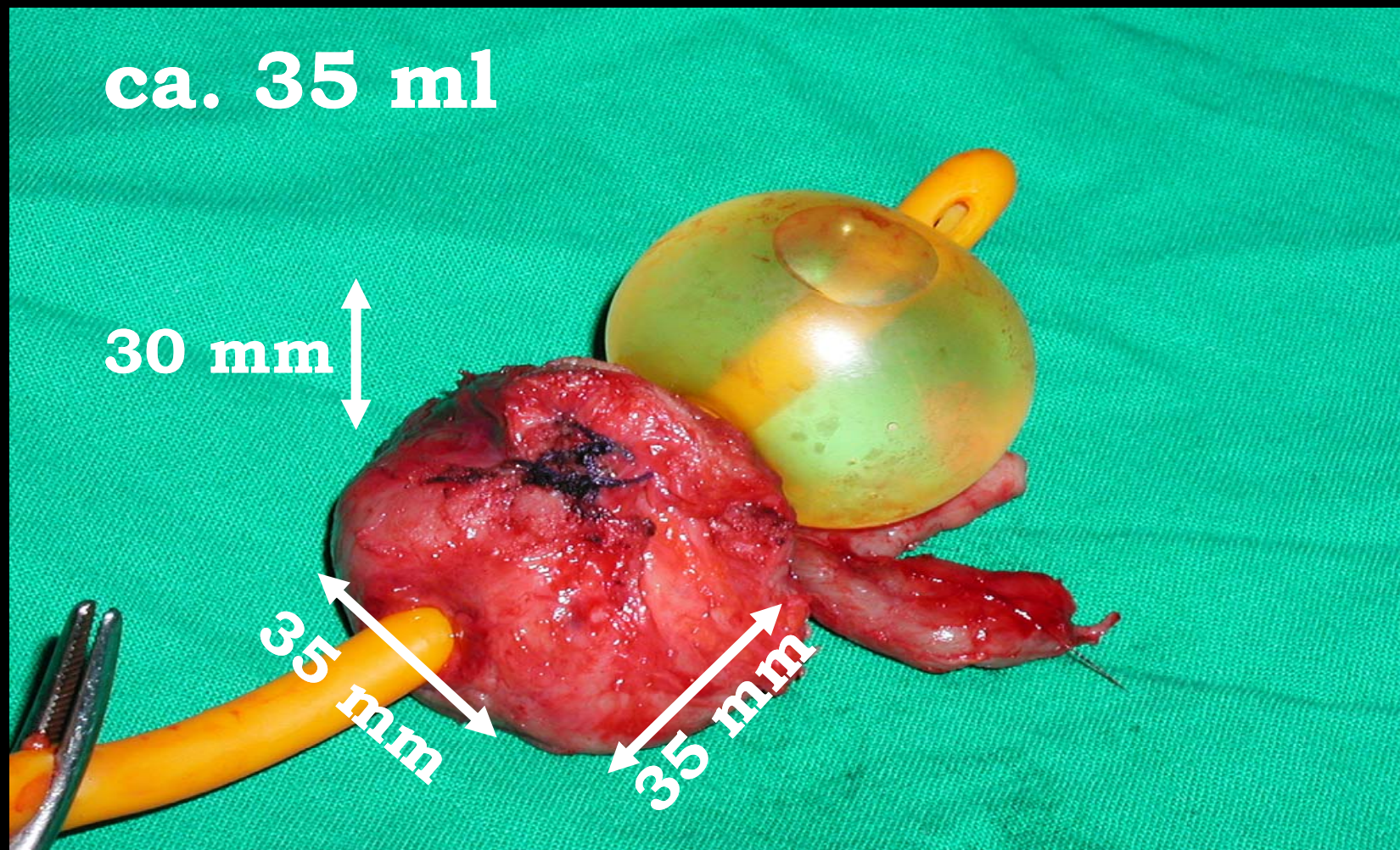
- **PDR** (Pulsed Dose Rate) 1 Ci/cm (0,5-1 Gy/h)

2. **MDR** (Medium Dose Rate) 100 mCi/cm (2-12 Gy/h)

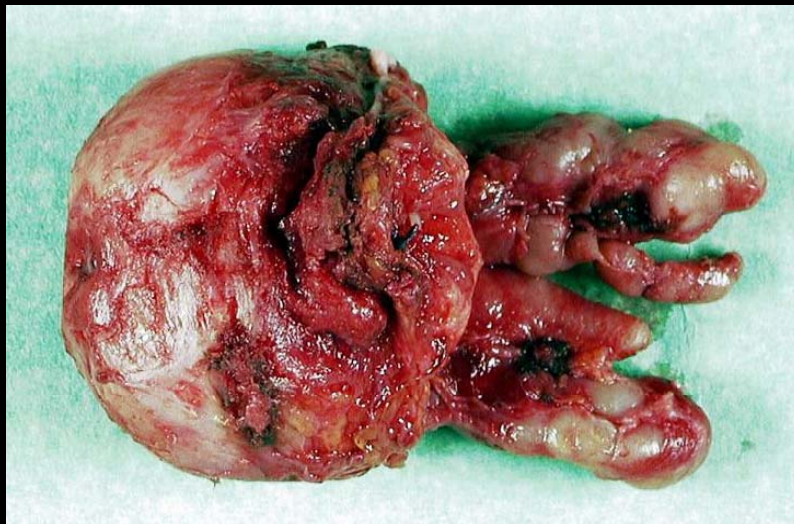
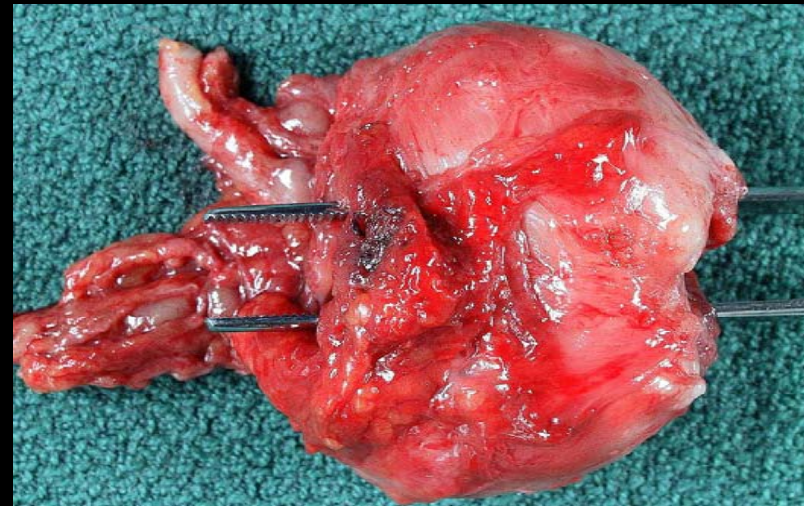
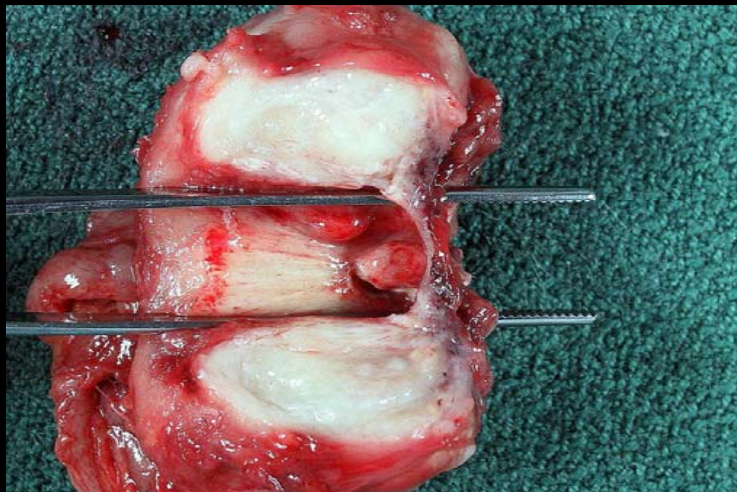
3. **HDR** (High Dose Rate) 10 Ci/cm (>12 Gy /h)

4. **ultra LDR** (stałe implanty) (0 – 0,3 Gy/h).

„Idealny gruczoł”



„Prawie idealny gruczoł”





Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 44, No. 4, pp. 789-799, 1999
Copyright © 1999 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/99/\$—see front matter

PII S0360-3016(99)00069-3

CLINICAL INVESTIGATION

Prostate

AMERICAN BRACHYTHERAPY SOCIETY (ABS) RECOMMENDATIONS FOR TRANSPERINEAL PERMANENT BRACHYTHERAPY OF PROSTATE CANCER

SUBIR NAG, M.D.,^{*†} DAVID BEYER, M.D.,^{*‡} JAY FRIEDLAND, M.D.,^{*§} PETER GRIMM, D.O.,^{*||} AND
RAVINDER NATH, PH.D.^{*¶}

^{*}Prostate Brachytherapy Quality Assurance Group, Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Reston, VA;

[†]The Ohio State University, Columbus, OH; [‡]Arizona Oncology Services, Phoenix, AZ; [§]Moffitt Cancer Center, Tampa, FL;

^{||}Swedish Medical Center, Seattle, WA; and [¶]Yale University, New Haven, CT



ELSEVIER

Radiotherapy and Oncology 57 (2000) 315–321

RADIOTHERAPY
& ONCOLOGY

JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR
THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY

www.elsevier.com/locate/radonline

ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer

Daniel Ash^{a,*}, Anthony Flynn^a, Jan Battermann^b, Theodoros de Reijke^c,
Paulo Lavagnini^d, Leo Blank^e

^a*Department of Clinical Oncology and Medical Physics, Cookridge Hospital, Leeds, UK*

^b*Department of Radiotherapy, Academisch Ziekenhuis, Utrecht, Germany*

^c*Department of Urology, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands*

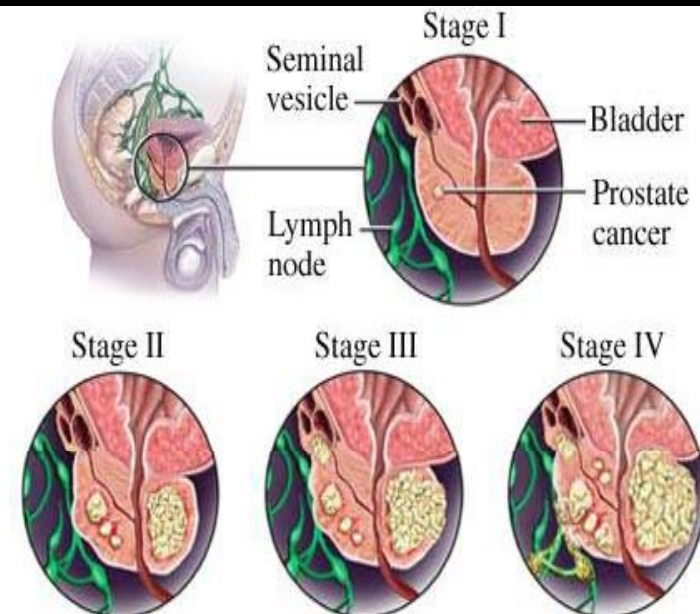
^d*Instituto Tumori, Genoa, Italy*

^e*Department of Radiotherapy, Free University, Amsterdam, The Netherlands*

Received 18 September 2000; accepted 27 September 2000

Kwalifikacja do leczenia:

- 1. stopień klinicznego zaawansowania T1 i T2,**
- 2. brak przerzutów do węzłów chłonnych miednicy,**
- 3. brak przerzutów odległych,**
- 4. PSA <10, Gleason ≤ 6 ,**
- 5. oczekiwany długi okres przeżycia.**



Brachyterapia w skojarzeniu z EBRT

- 1. stopień klinicznego zaawansowania T2b, T2c, lub:**
 - 2. Gleason 7 -10, lub:**
 - 3. PSA > 20 ng/ml.**
-

Inne możliwe zastosowania BT w skojarzeniu z EBRT:

- 1. Naciekania okołonerwowe,**
- 2. Wielokrotne pozytywne wyniki biopsji, obustronne pozytywne wyniki biopsji,**
- 3. Naciekanie torebki w NMR.**

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii (ABS)
- 3 grupy chorych w zależności od wartości czynników rokowniczych.

Czynnik rokowniczy	BRT zalecana, rokowanie dobre	BRT opcjonalna, rokowanie dość dobre	BRT w trakcie badań klinicznych, rokowanie złe
PSA (ng/ml)	<10	10 - 20	>20
skala Gleasona	5 – 6	7	8 – 10
Stopień T	T1c – T2a	T2b – T2c	T3
IPSS	0 – 8	9 - 19	>20
Objętość prostaty (cm³)	< 40	40 - 60	>60
Qmin (ml/s)	>15	15 - 10	<10
Objętość rezydualna (cm³)			>200
TURP +			+

- IPSS – International Prostate Score System, Q – dynamika przepływu moczu w ml/s, TURP – resekcja przezcewkowa

Przeciwwskazania do leczenia

ESTRO/EAU/EORTC RECOMMENDATIONS ON PERMANENT SEEDIMPLANTATION FOR LOCALISED PROSTATE CANCER

- 1. Oczekiwany czas przeżycia krótszy niż 5 lat,**
- 2. Obecność przerzutów odległych,**
- 3. Przebyty zabieg TURP z przewlekłym znacznym uszkodzeniem prostaty,**

Utrudnia to rozmieszczenie implantów w miększu prostaty, w tej grupie chorych możemy oczekiwać wysokiego odsetka nietrzymania moczu. Jedynie w przypadku wykonania TURP wiele lat wcześniej i odrostu gruczołu można rozważyć brachyterapię ze szczególną rozważą rozmieszczając źródła wokół cewki moczowej. Ryzyko nietrzymania moczu jest jednak nadal wyższe niż w przypadku chorych bez TURP.

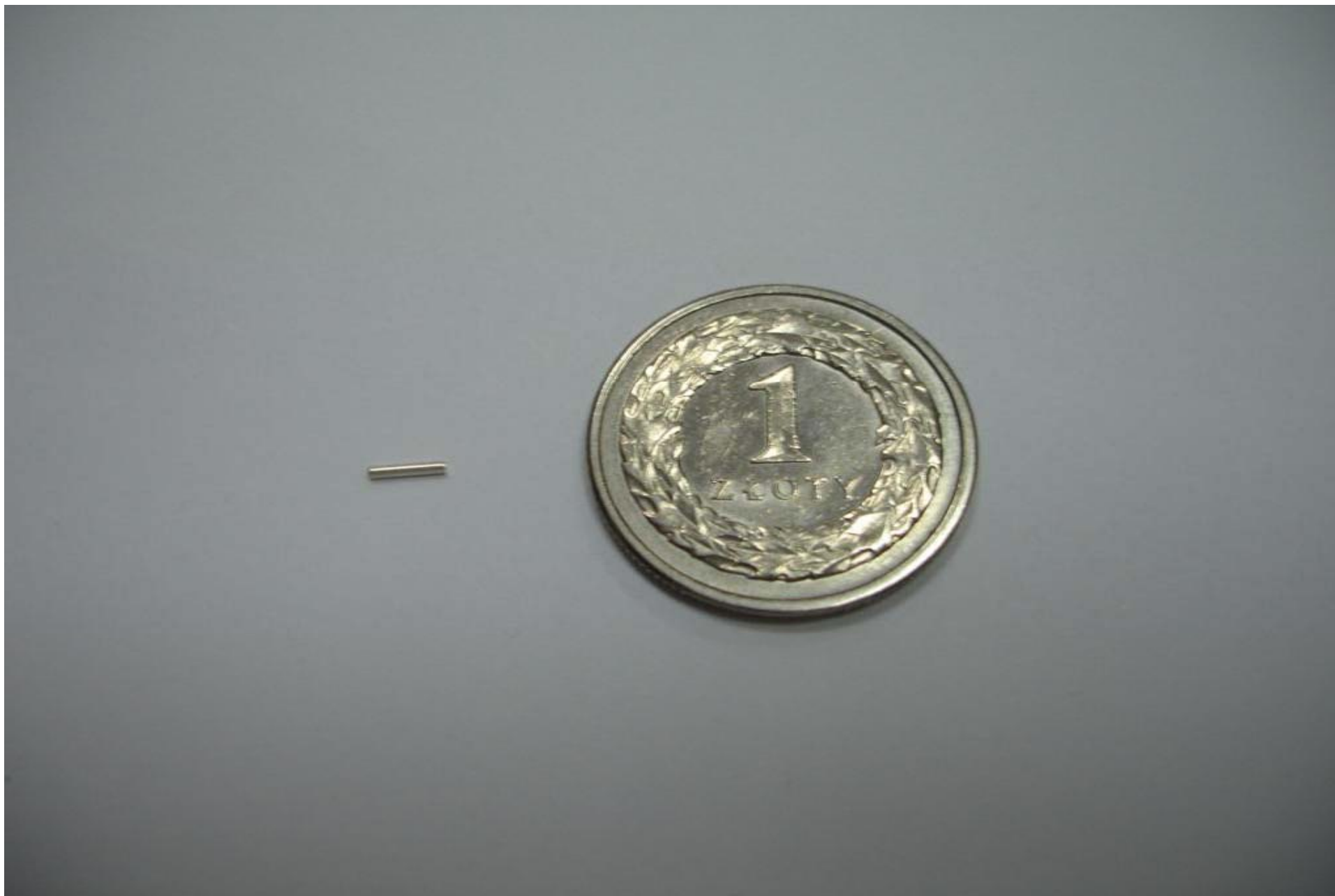
- 4. Powtarzający się krwimocz, zażywanie regularne Aspiryny lub antykoagulantów,**

powinno się przerwać co najmniej 7 dni przed implantacją źródeł.

- 5. Objętość gruczołu powyżej 60 cm³,**

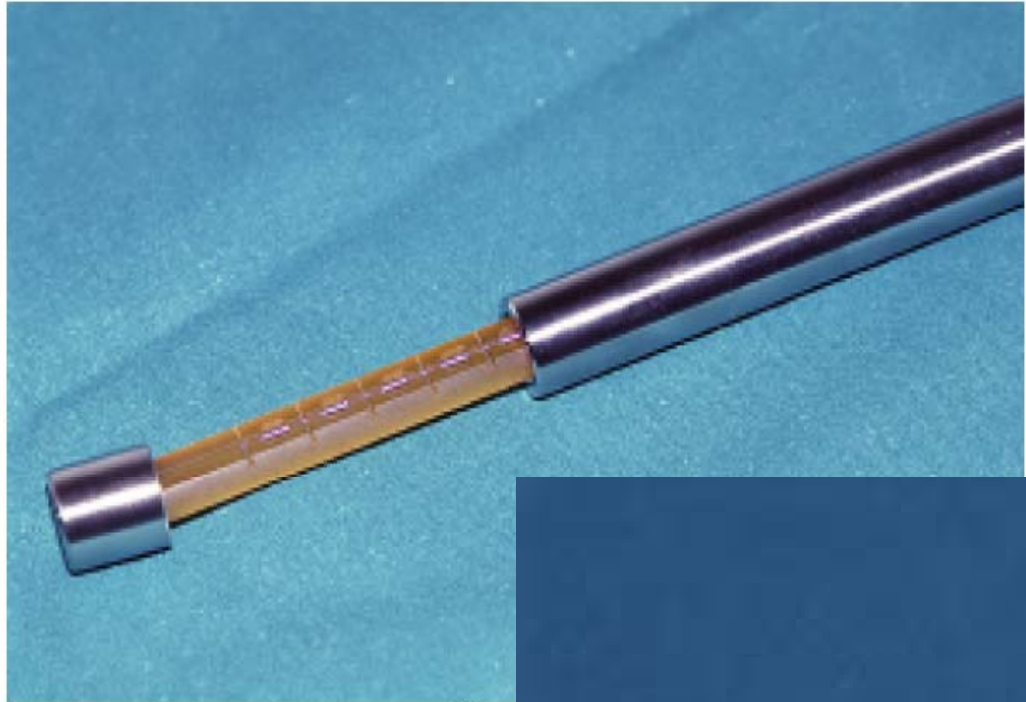
część gruczołu przylega bliżej spojenia łonowego co utrudnia właściwe rozmieszczenie źródeł. Chorzy ci wymagają większej liczby źródeł, wyniki leczenia są gorsze.

Możliwe jest zmniejszenie objętości prostaty przez zastosowanie kilkumiesięcznej hormonoterapii, pozwala to zmniejszyć średnio o ok. 30% objętość prostaty.



**Źródło promieniotwórcze (implant stały) stosowany
w leczeniu raka prostaty.**





Figure



Izotopy promieniotwórcze stosowane jako implanty stałe

I-125	0,028 MeV	T = 59,6 dni
Paladium-103	0,02 MeV	T = 17 dni
Cez – 131	0,029 MeV	T = 9.7 dnia

Au-198	0,412 MeV	T = 2,7 dnia
--------	-----------	--------------

Ytterbium-169 (próby kliniczne)

Samarium-145 (próby kliniczne)

Americium-241 (próby kliniczne)

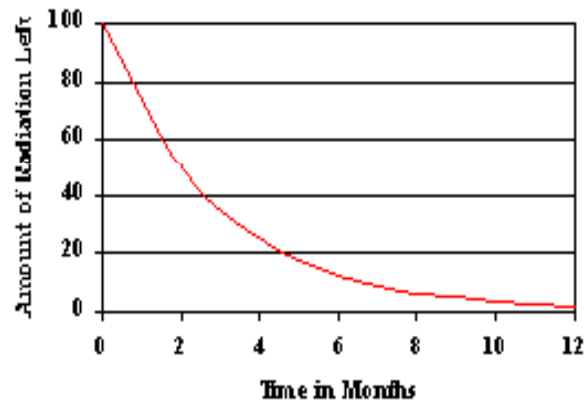
1. Jod-125 – słabo zróżnicowane i szybko rosnące nowotwory,

2. Palladium-103 – guzy wolniej rosnące, lepiej zróżnicowane.

- *Im niższa energia emitowanych fotonów, tym większy transfer energii,*
- *Im większy transfer energii, tym większy efekt radiobiologiczny co wpływa na niższą dawkę całkowitą,*
- *Średnia energia Pd-103 wynosi 21 keV w porównaniu z 30 keV dla I-125,*
- *Ponieważ Pd-103 ma większy wpływ na efekt radiobiologiczny, dawka całkowita może być niższa.*

Pd-103 Decay Table

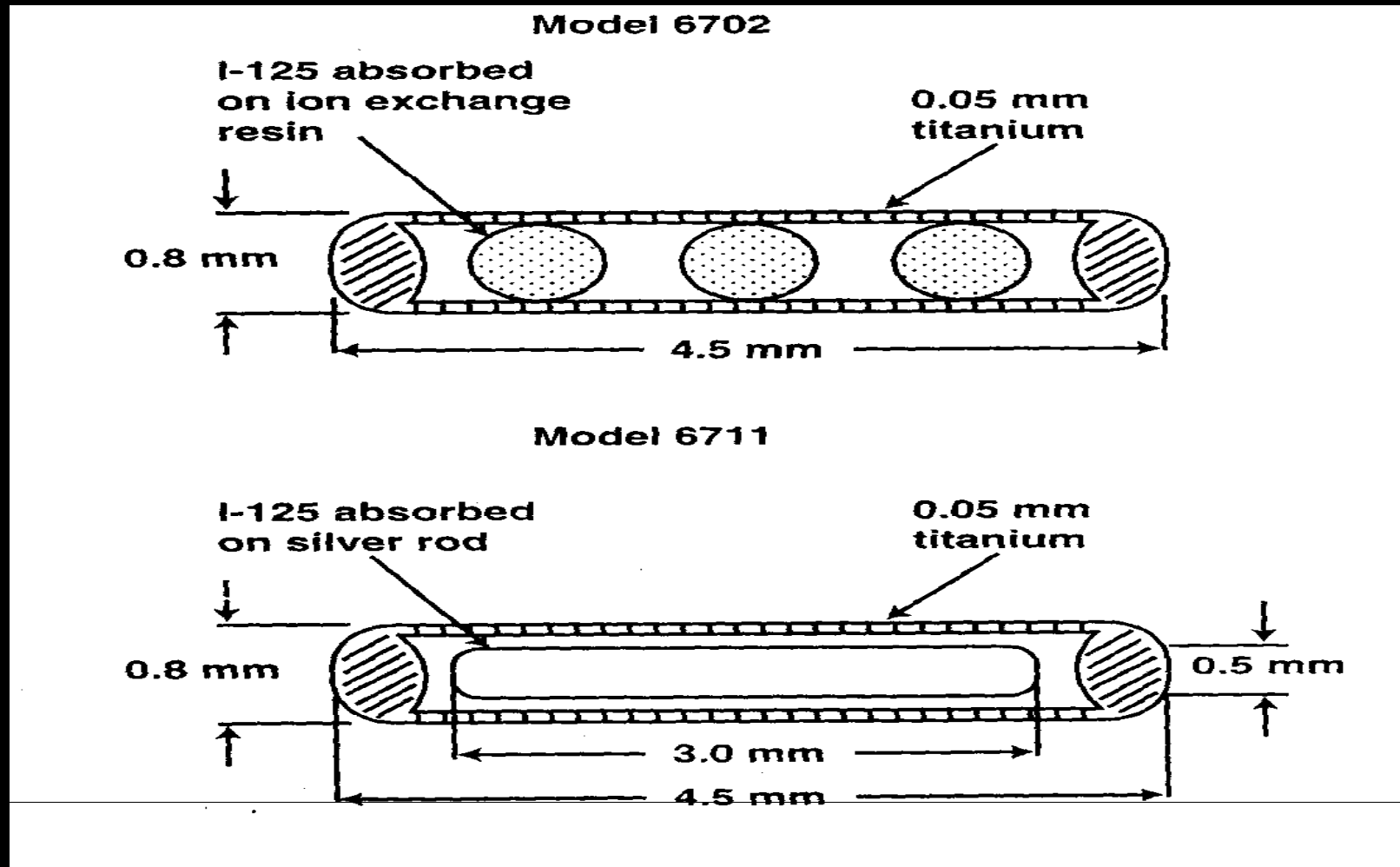
Pd-103 Decay		
Days	Comment	% Pd-103 Remaining
0	Implant Day	100
2		92.5
4		85.5
6		79
8		73
10		67
12		62
14		57
16		52
17	1st Half Life	50
18		48
20		44.5
22		41
24		38
26		35
28		32
30		29.5
32		27
34	2nd Half Life	25
36		23
38		21
40		19.5
42		18
44		16.6
46		15.2
48		14
50		13
51	3rd Half Life	12.5
54		11
57		9.7
60		8.6
64		7.3
68	4th Half Life	6.25
75		4.7
85	5th Half Life	3.125
90		2.5



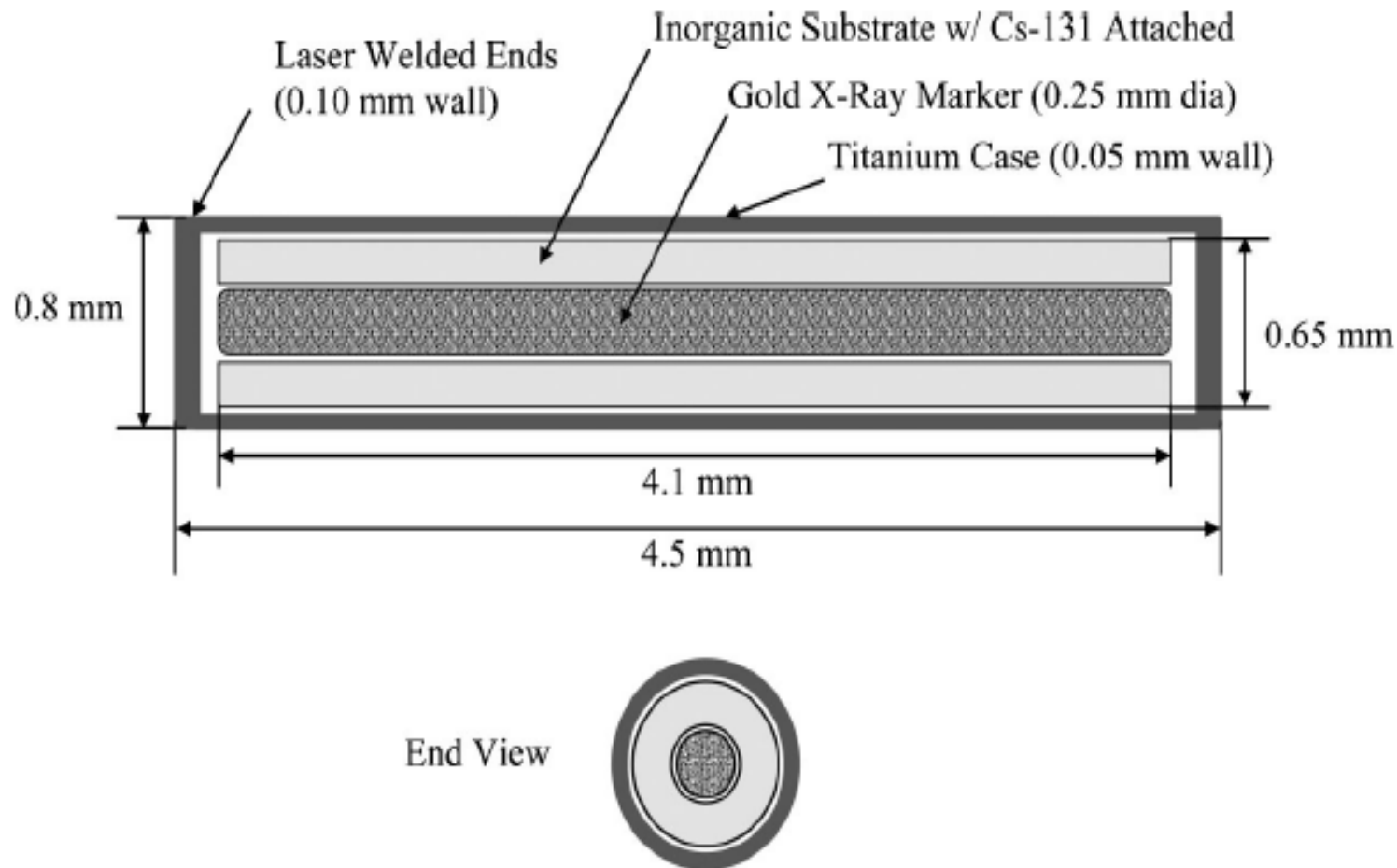
I-125 Decay Table

I-125 Decay		
Days	Comment	% I-125 Remaining
0	Implant Day	100
7		92.2
14		85.1
21		78.5
28		72.4
35		66.7
42		61.6
49		56.8
56		52.4
60	1st Half Life	50
63		48.3
70		44.5
77		41.1
84		37.9
91		34.9
98		32.2
112		27.5
120	2nd Half Life	25
150		17.8
180	3rd Half Life	12.5
198		10
240	4th Half Life	6.25
300	5th Half Life	3.125
360	6th Half Life	1.5625
396		1.0

Izotop Jodu - 125

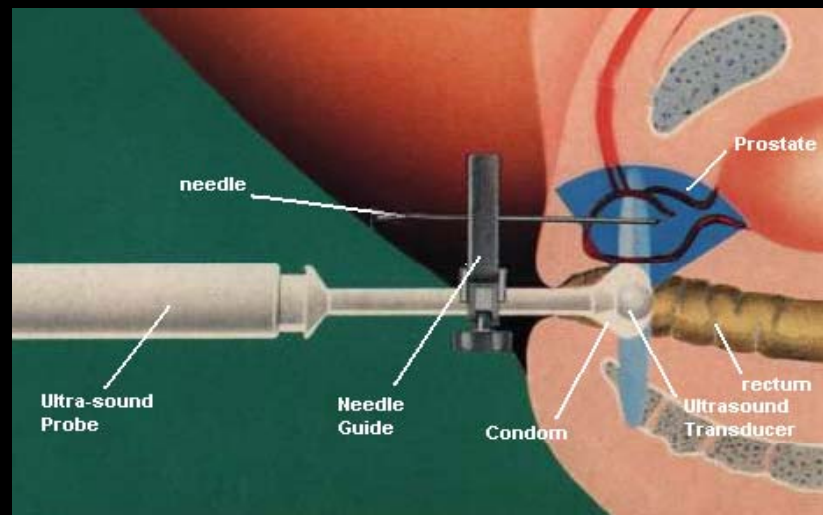


Izotop Cezu - 131



Brachyterapia przy pomocy implantów: badania, sprzęt, zespół

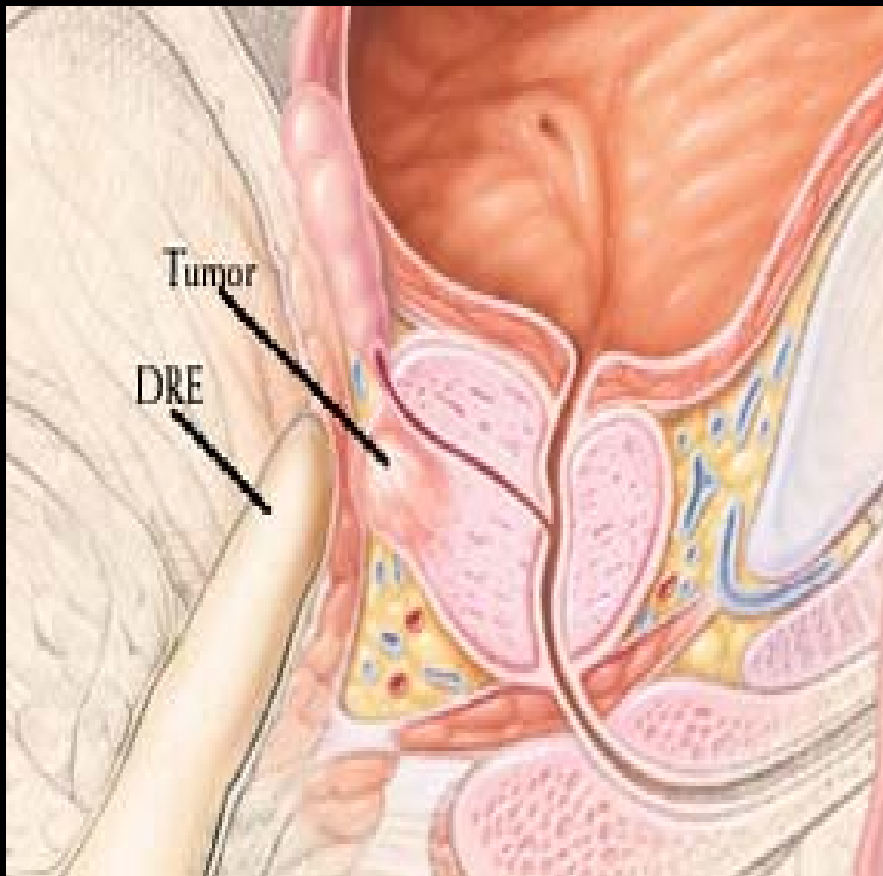
➡ jak HDR



1. **Badanie przez odbytnicę (DRE)** czułość ok.30%
2. **USG przezodbytnicze (TRUS)** czułość ok. 42%
3. **RM, TK** czułość 60-70%
4. **RM przezodbytniczy** - czułość ok.89%
5. **PSA**
6. **Morfologia i badania biochemiczne**
7. **Scyntygram kośćca przy PSA>10 ng/ml**
8. **Rtg podejrzanych ognisk**
9. **Rtg płuc i USG jamy brzusznej**
10. **Biopsja przezodbytnicza** celem oceny histopatologicznej oraz oceny skali Gleasona.



Per rectum !!!!



Nie bój się.....

Zespół



Zespół leczący powinien mieć doświadczenie w:

1. ultrasonografii prostaty i jej zastosowaniu w planowaniu i leczeniu,
2. dozymetrii i planowaniu leczenia,
3. implantacji źródeł i wiedzę o dawkowaniu w brachyterapii.

Zespół powinien składać się z:

1. radioterapeuty,
2. fizyka,
3. radioterapeuty, urologa lub radiologa z doświadczeniem USG,
4. pielęgniarki,
5. anestezjologa,
6. technika.

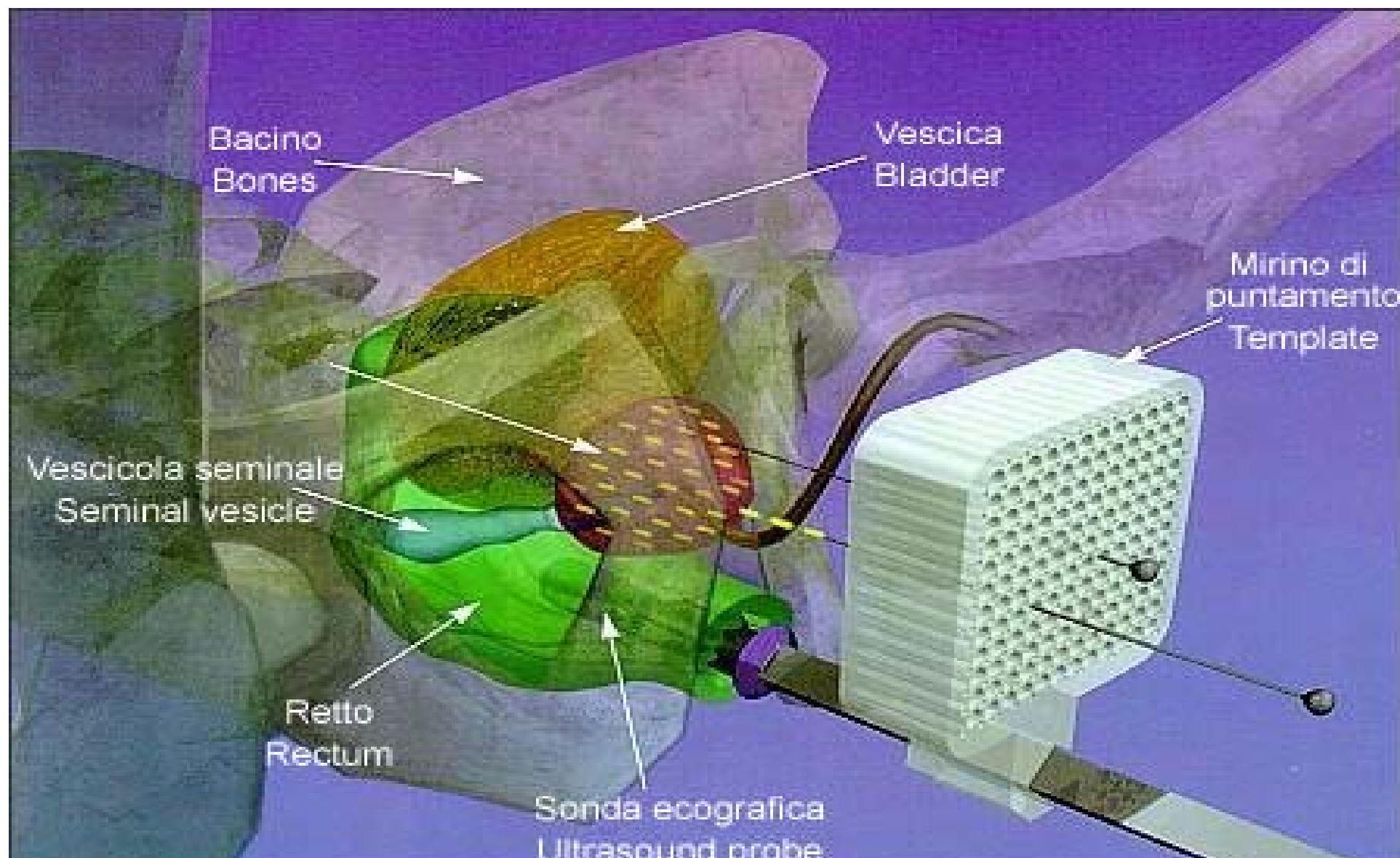
Minimum!!!!!!!

Brachyterapia – wyposażenie

Warunkiem wysokiej jakości leczenia jest jego prowadzenie pod kontrolą urządzeń obrazowania (*image guided source placement*).

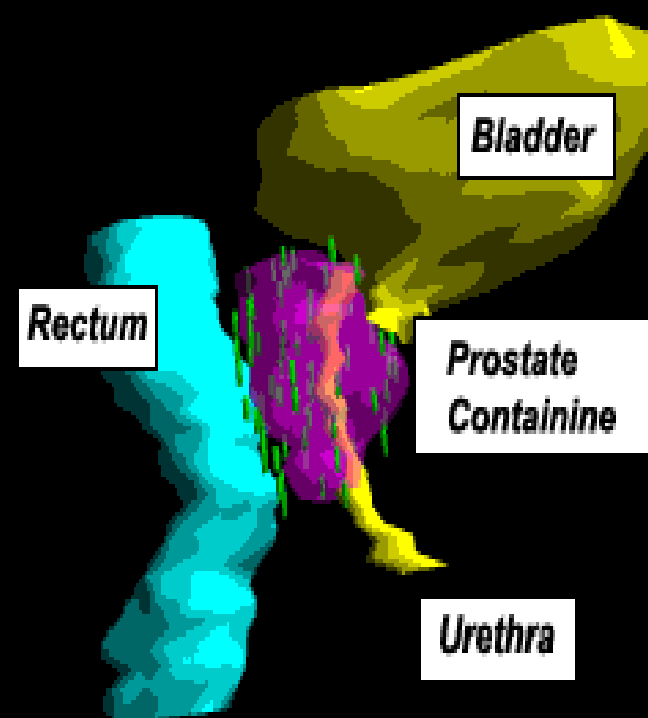
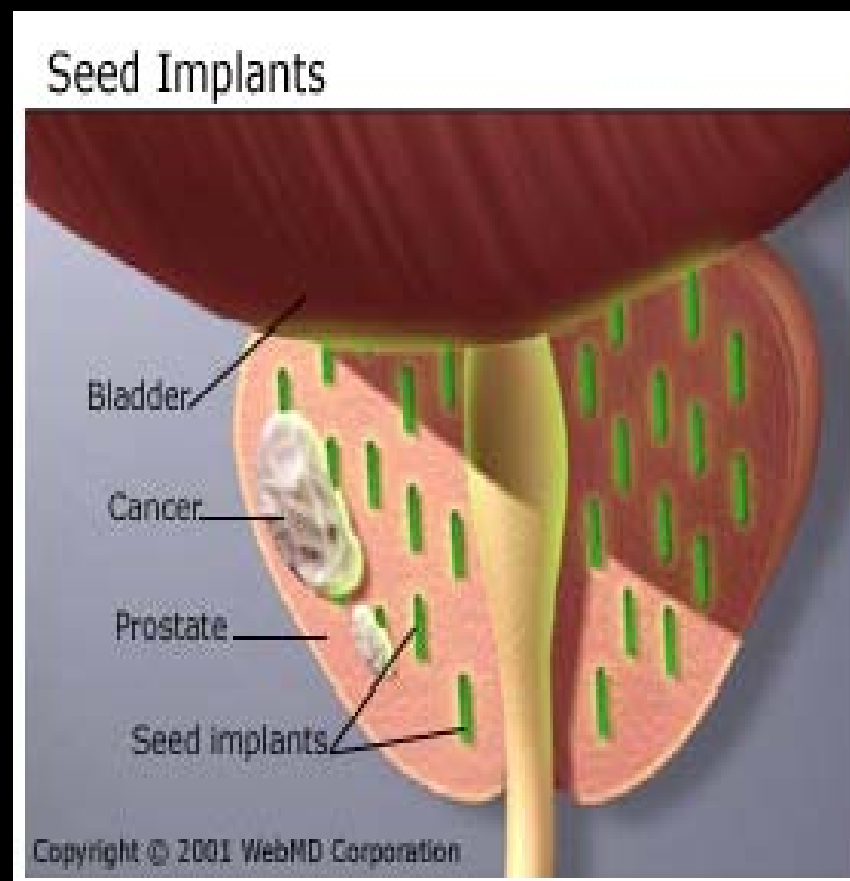
Minimalne wymagania to:

- USG przezodbytnicze z odpowiednim programem (*template software*),
- RTG (TK) do weryfikacji implantacji,
- Urządzenie do wprowadzania igieł (*stepper, stepping unit*),
- System planowania leczenia.

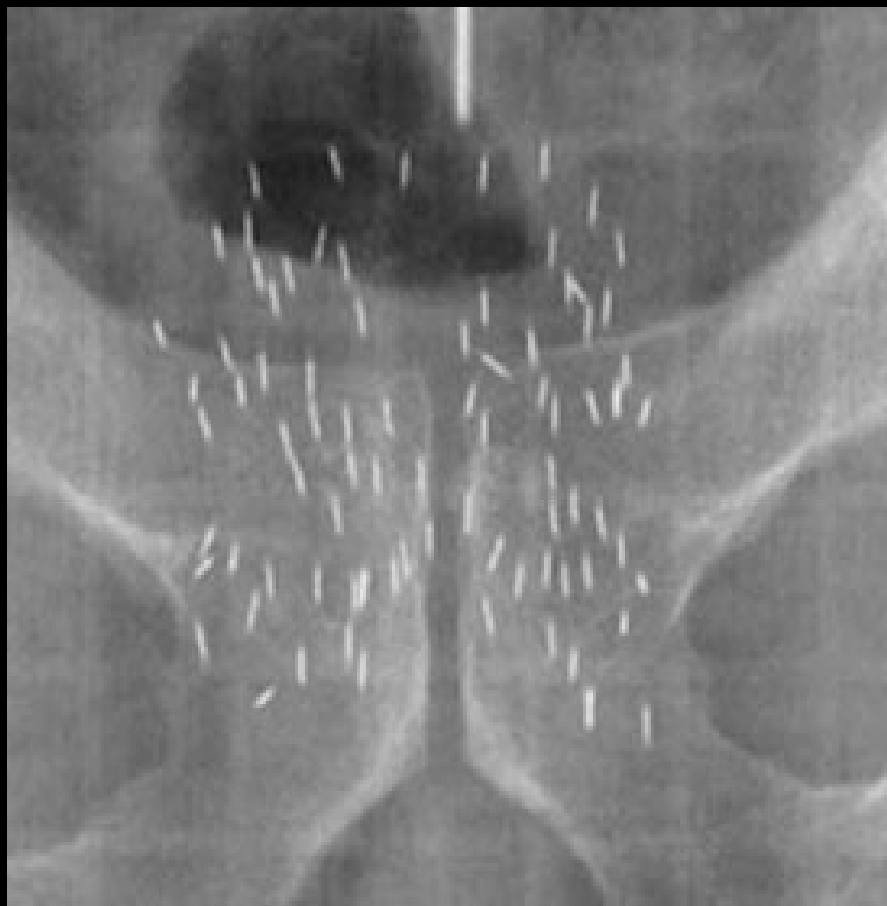


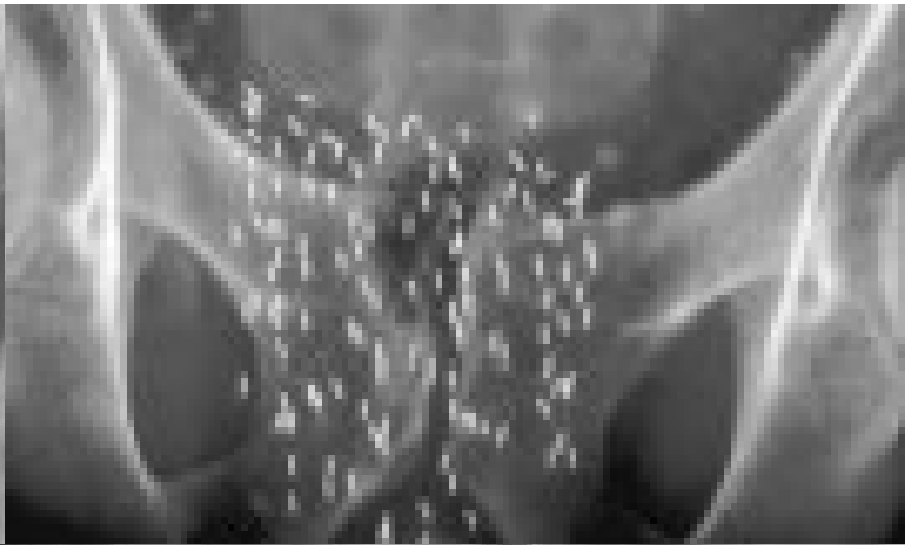
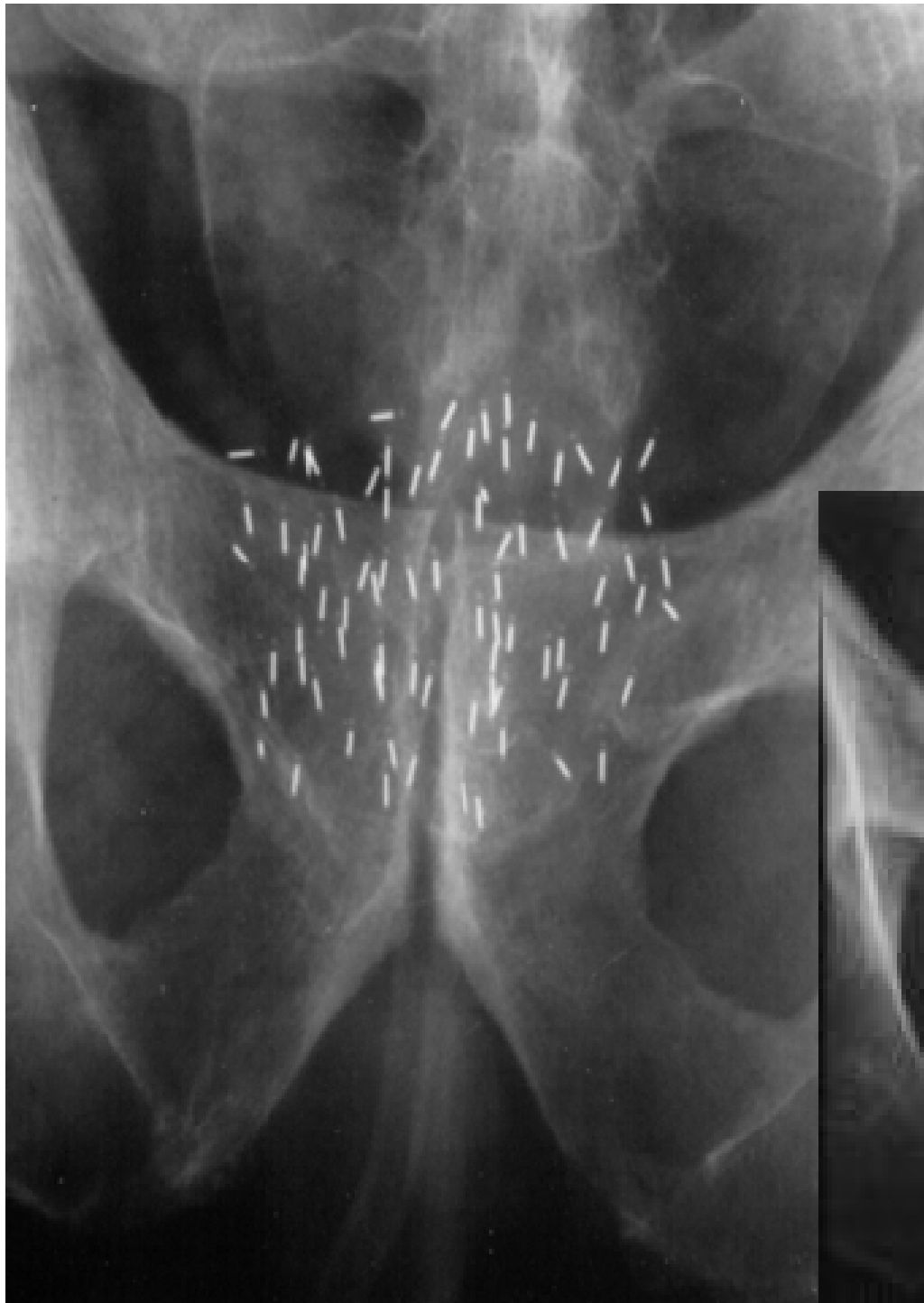
**Schemat implantacji izotopów stałych do
mięszu prostaty**

Implanty stałe a gruczoł krokowy

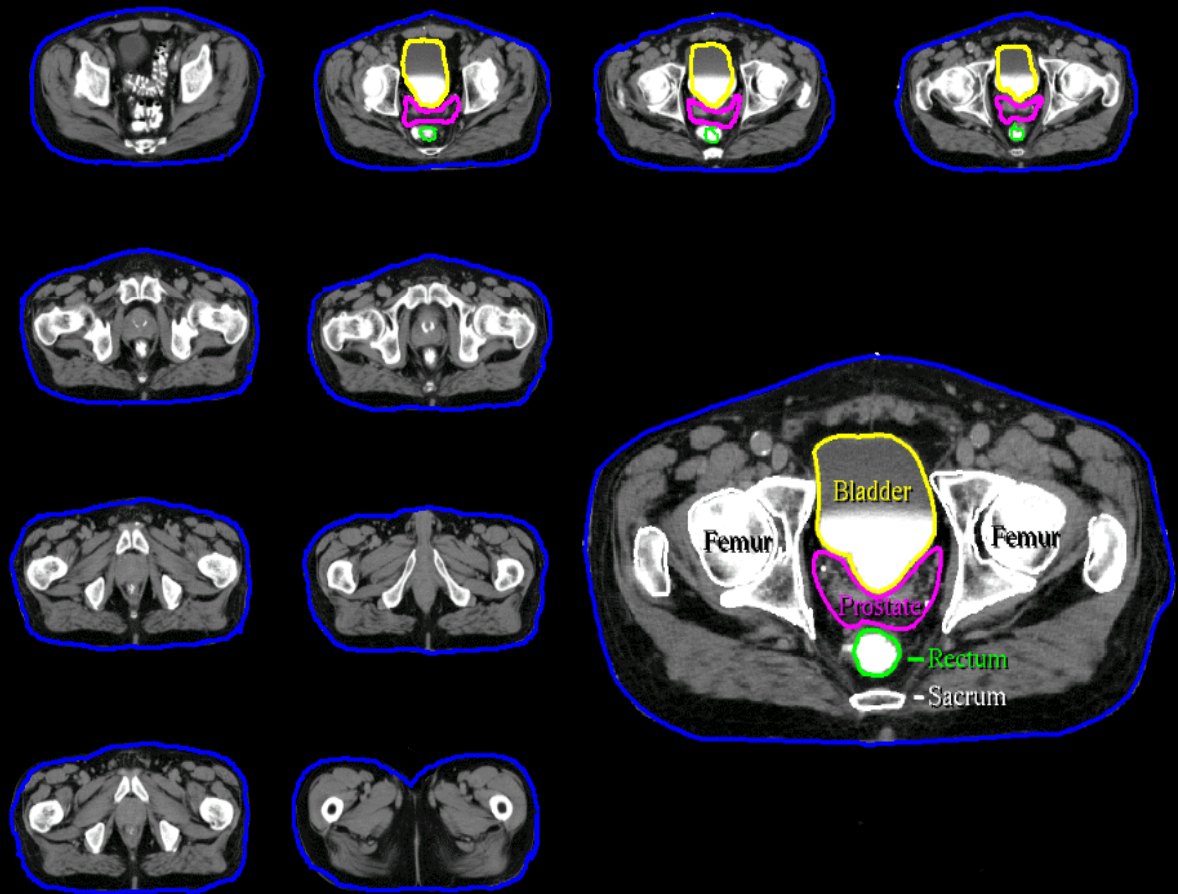


Zdjęcie rtg implantów stałych
umieszczonych w mięszu prostaty.

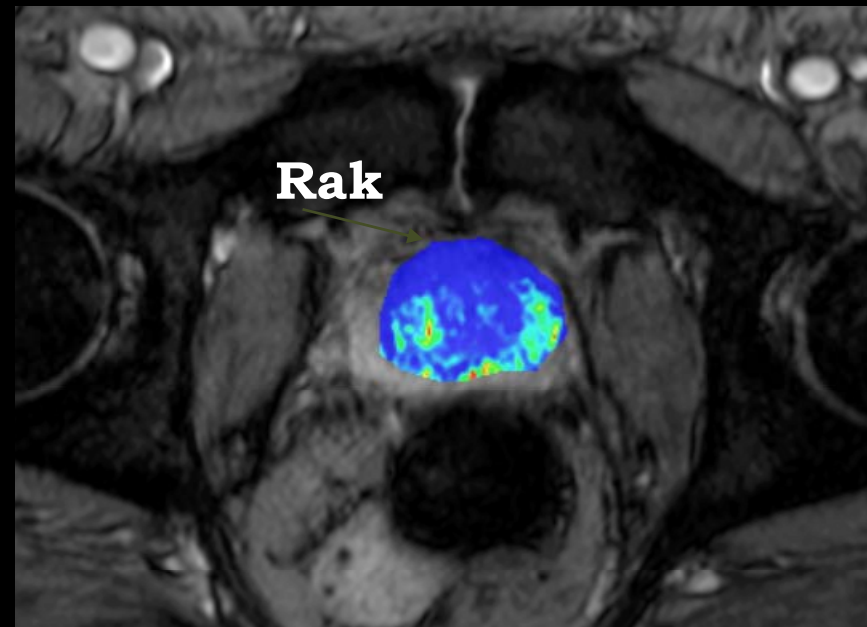




Nowoczesne obrazowanie

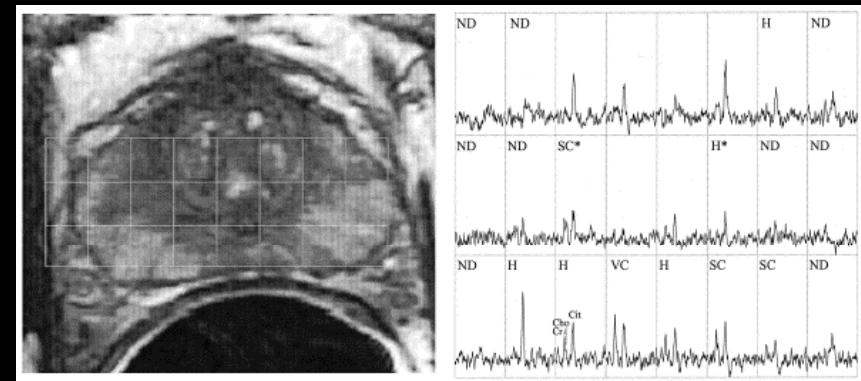


Spektroskopia NMR

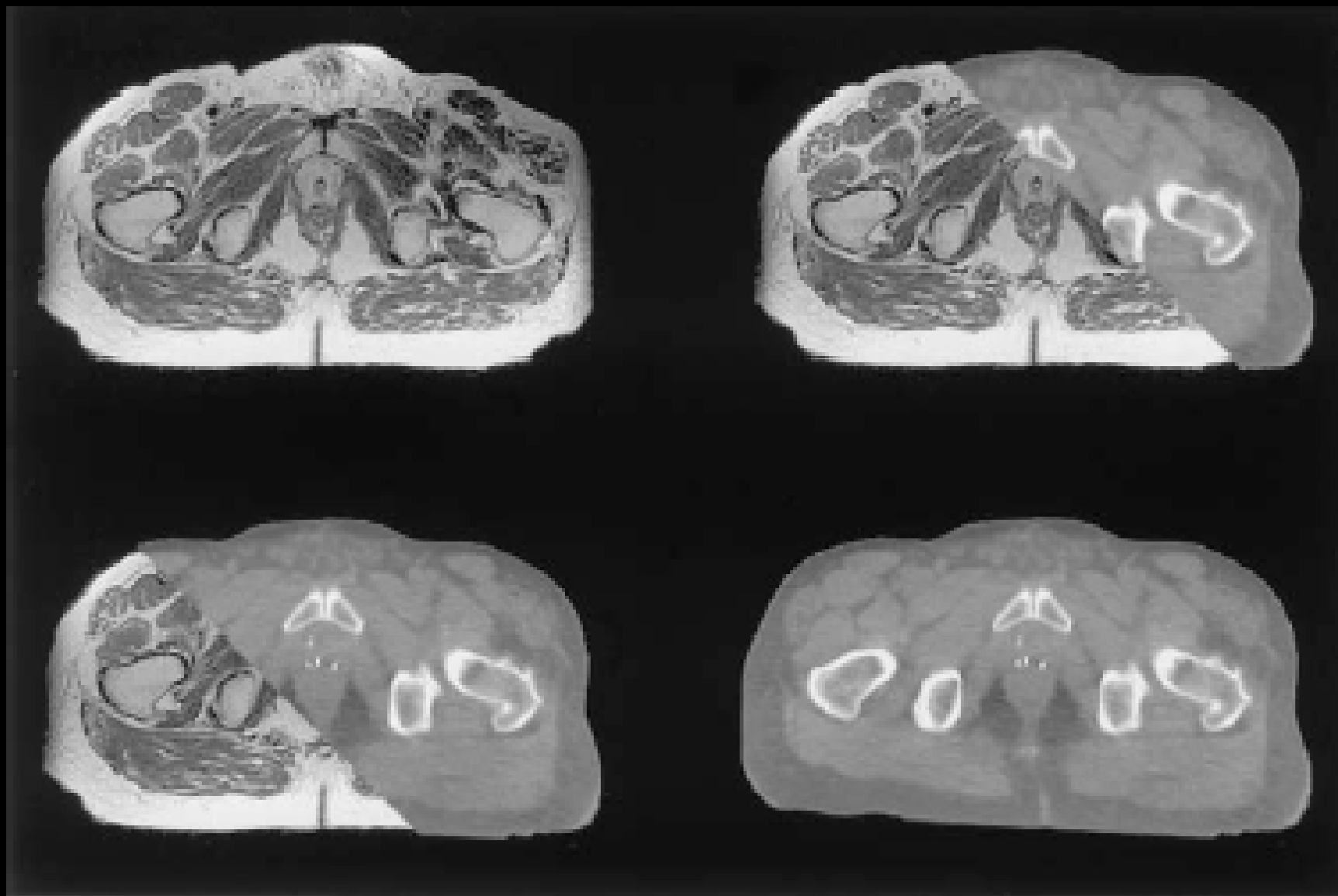


Wzrost poziomu
choliny plus kreatyny
vs. odsetek cytrynianu
w tkance nowotworu

Coakley et al, IJROBP 2002

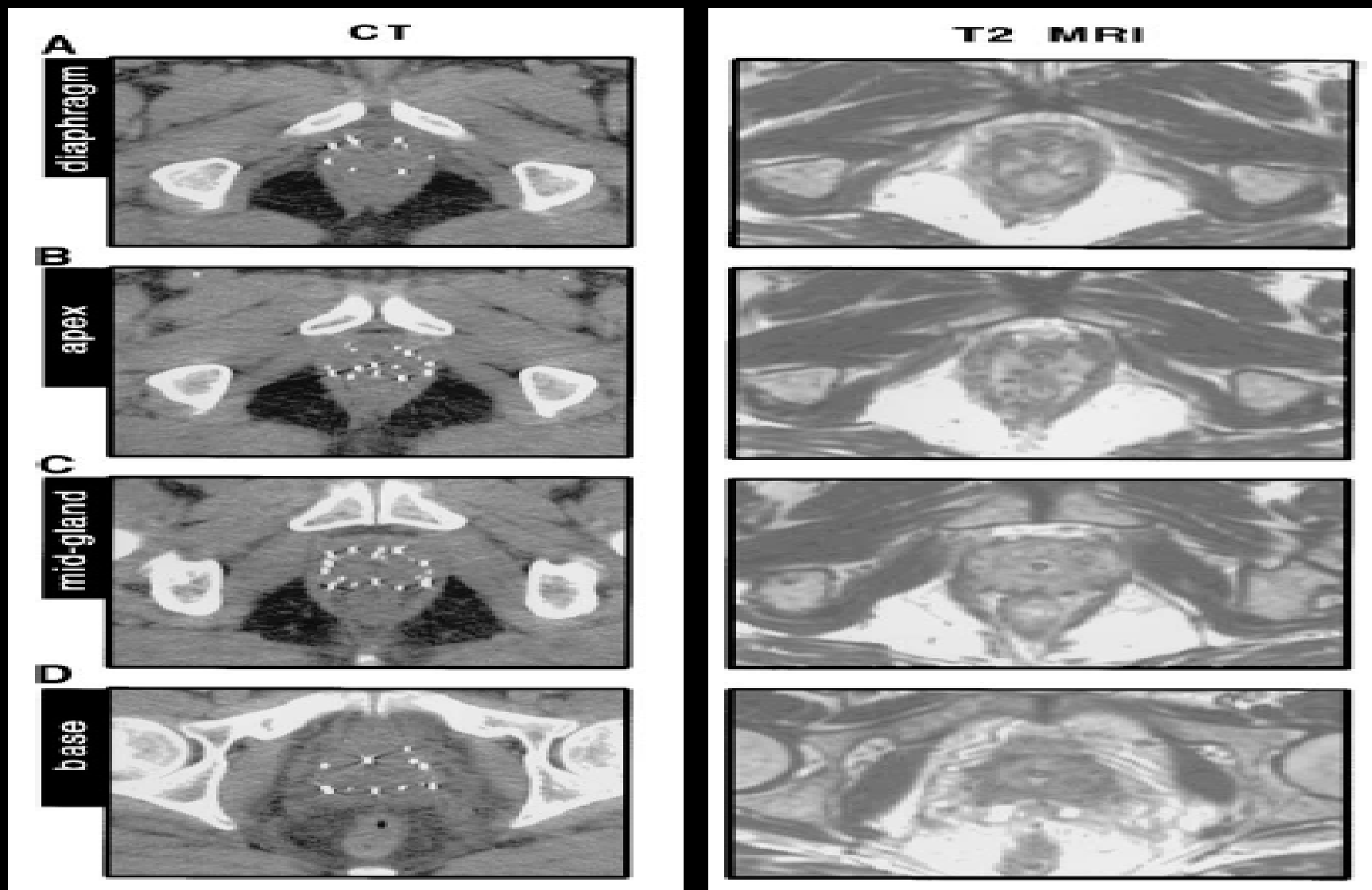


Technika nakładania obrazów – od **NMR (lewa góra) do **TK** (prawy dół).**

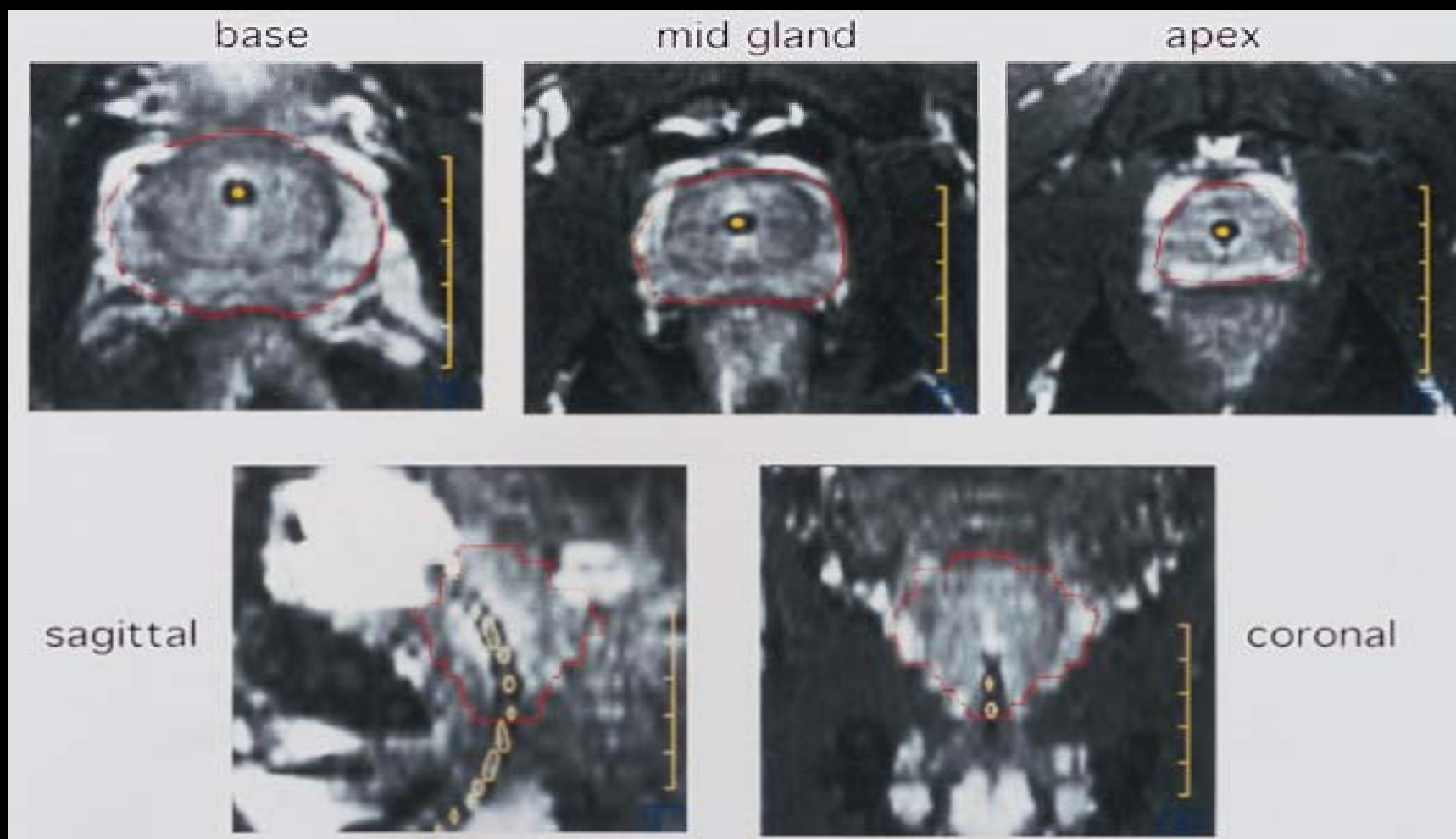


Porównanie obrazu **NMR z TK.**

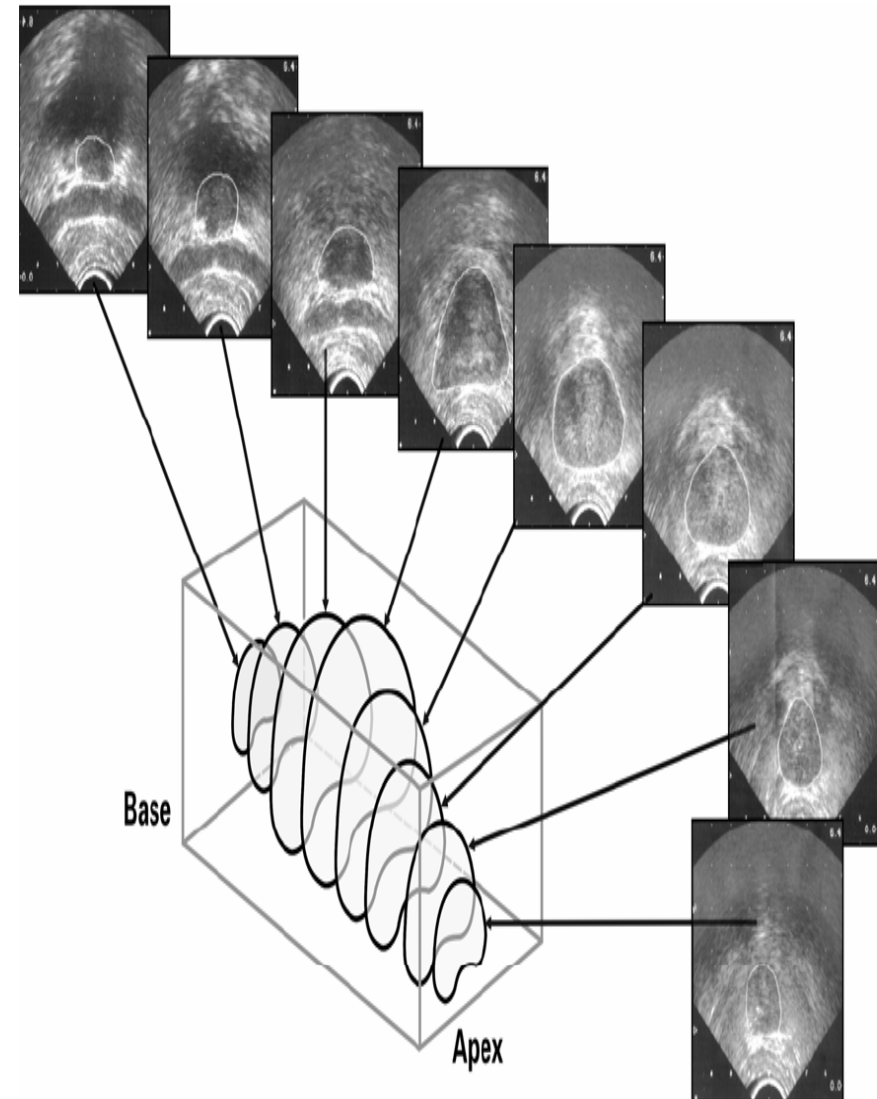
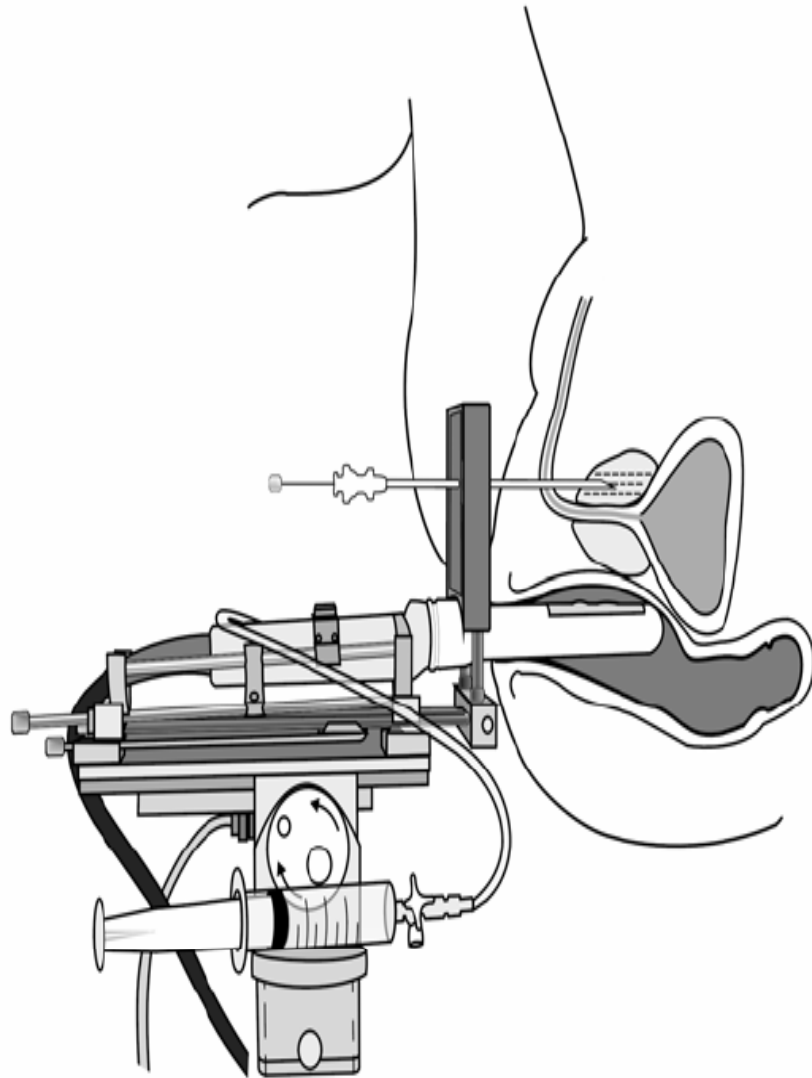
(A) GU przepona. (B) szczyt. (C) mid-abdomen. (D) podstawa.



Obrazowanie w brachyterapii – NMR. Badanie przed implantacją źródeł. Obszar prostaty zaznaczony kolorem czerwonym, cewnik Folleya i cewka moczowa – żółtym.



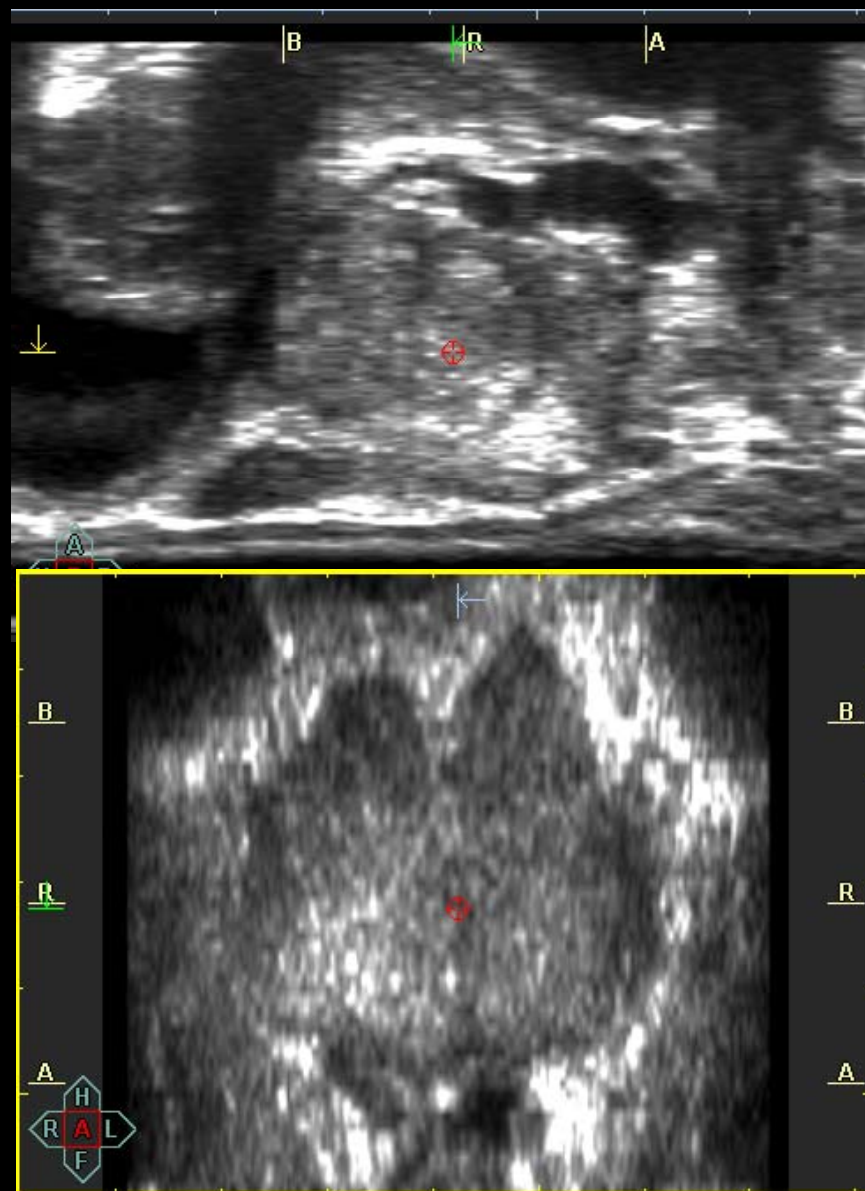
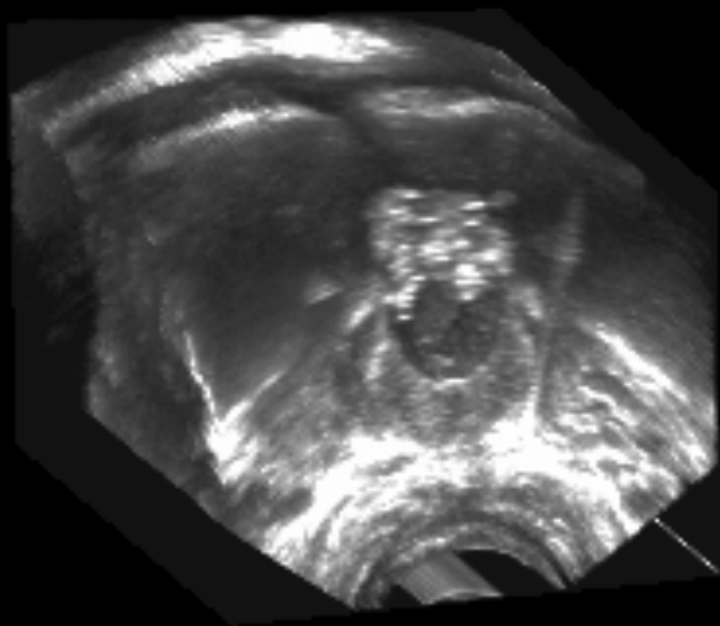
USG



Zaawansowane obrazowanie umiejscowienia gruczołu krokowego przed implantacją: *on Board Imaging*

3D USG

Obraz poprzeczny skręcony



Strzałkowy

Wieżkowy

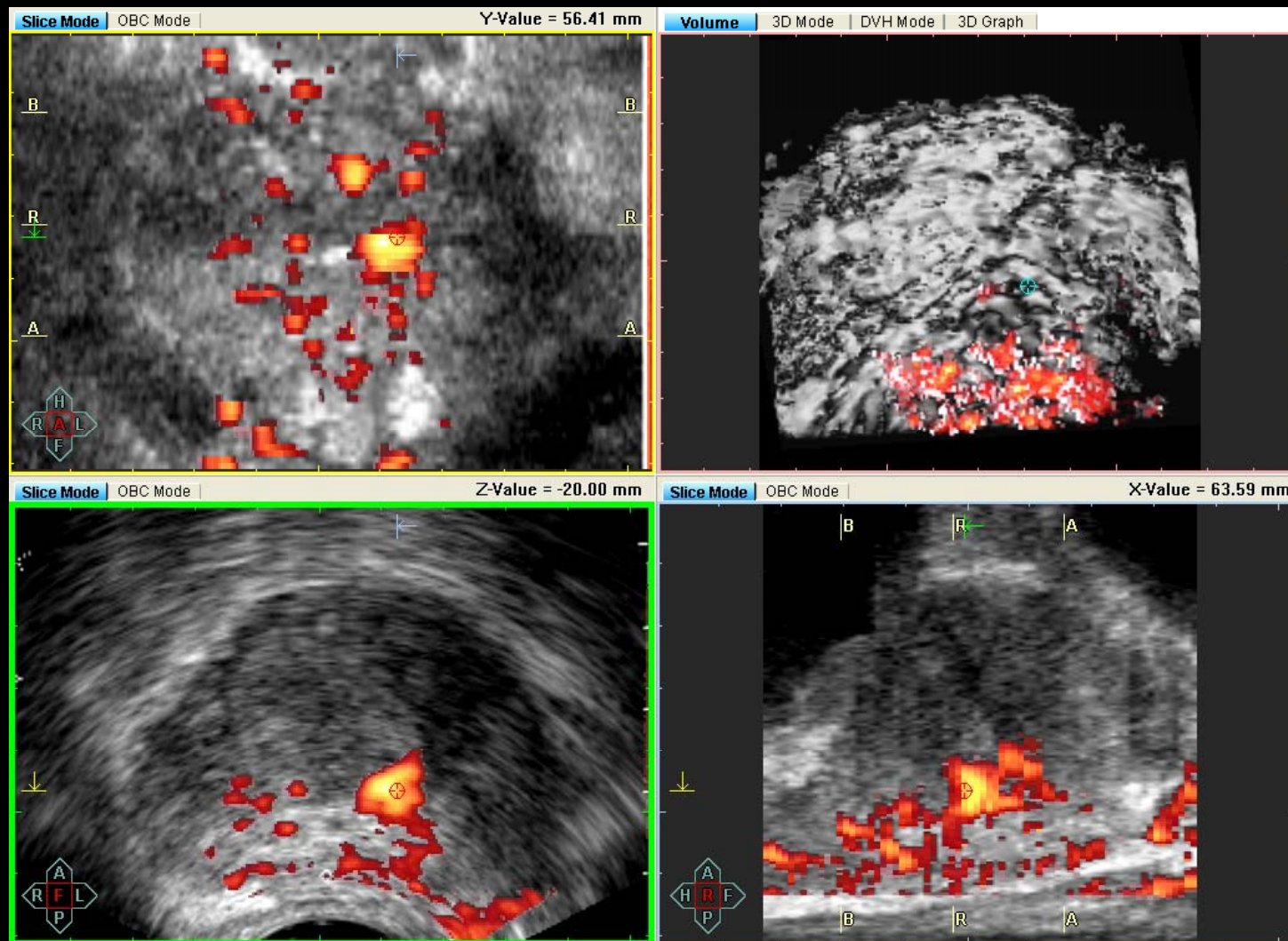
Poprzeczne skany **USG** pomagają ocenić rozmiar prostaty oraz jej ułożenie w stosunku do odbytnicy i cewki moczowej. Widoczny guz w części tylnobocznej prawego płata.



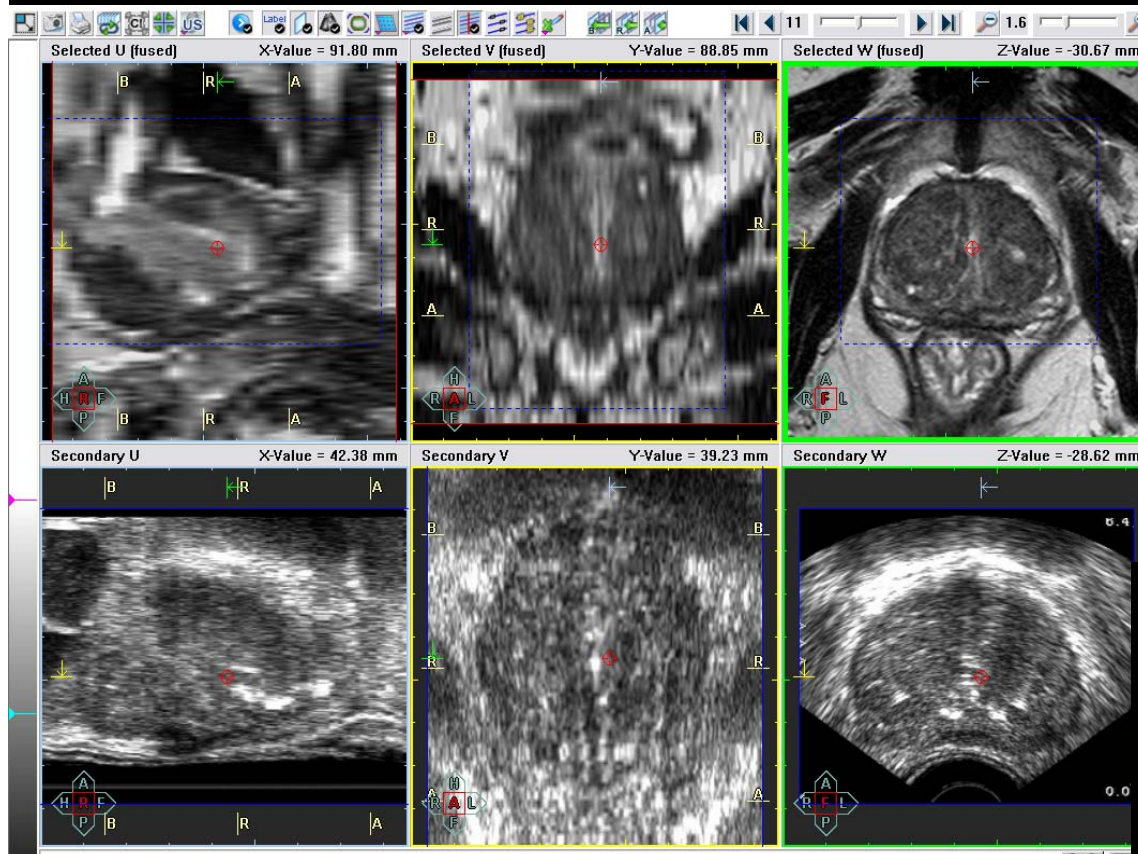
Prostatic cancer
Volume calculation

V = 2.666ml
D3 = 16.1mm
D2 = 17.8mm
D1 = 18.6mm

Obrazowanie (IOR): 3D USG i Doppler



Obrazowanie porównawcze(IOR): 3D USG i MRI



Pre-OR MRI

**Fuzja obrazów /
Rejestracja (IOR)**

USG

MR

IOR 3D USG

SWIFT™ Vs. 3.0

MR

USG

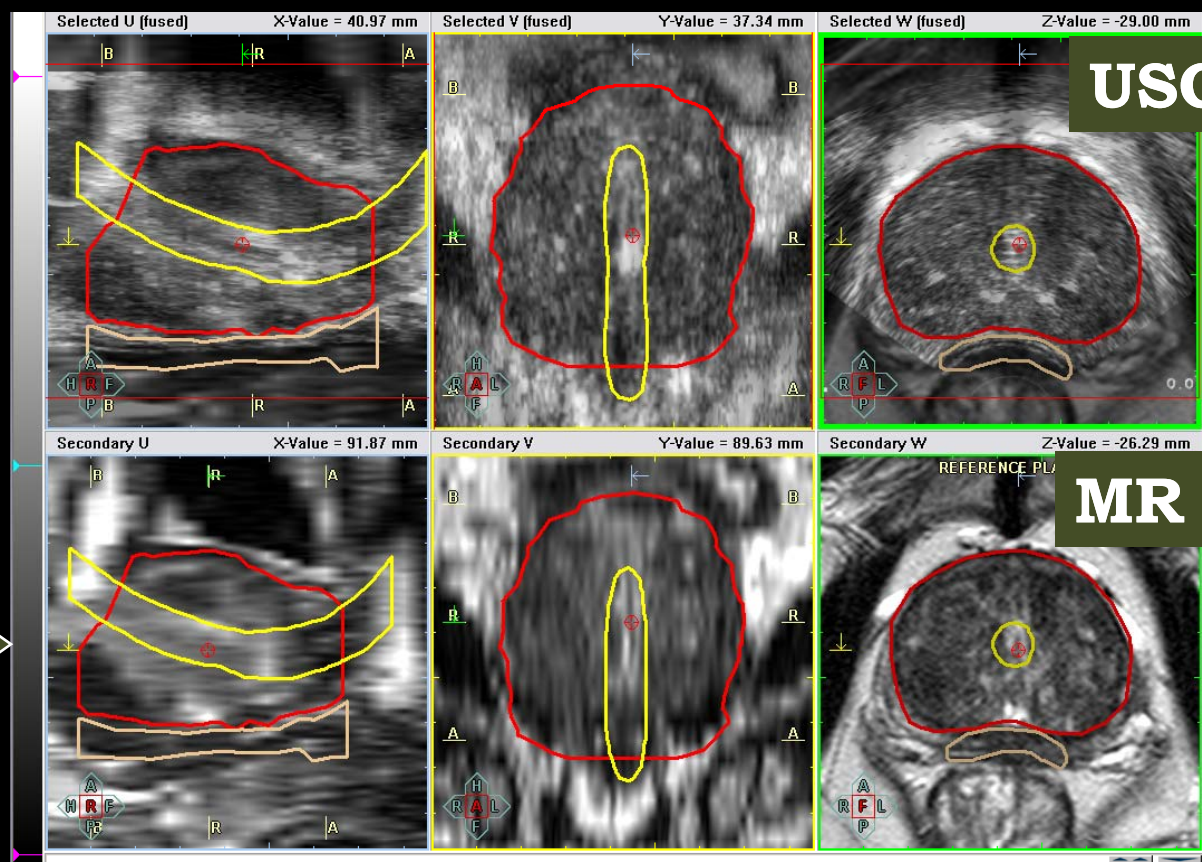
Obrazowanie: 3D USG i MRI

MRI-IOR - Obrysowywanie (3-5 min.)

IOR 3D USG

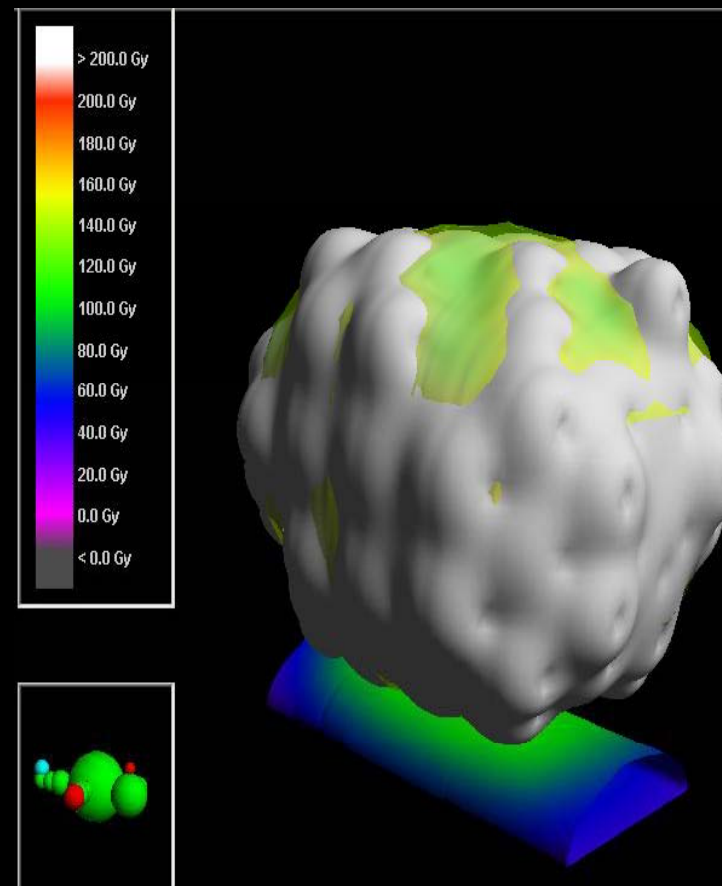
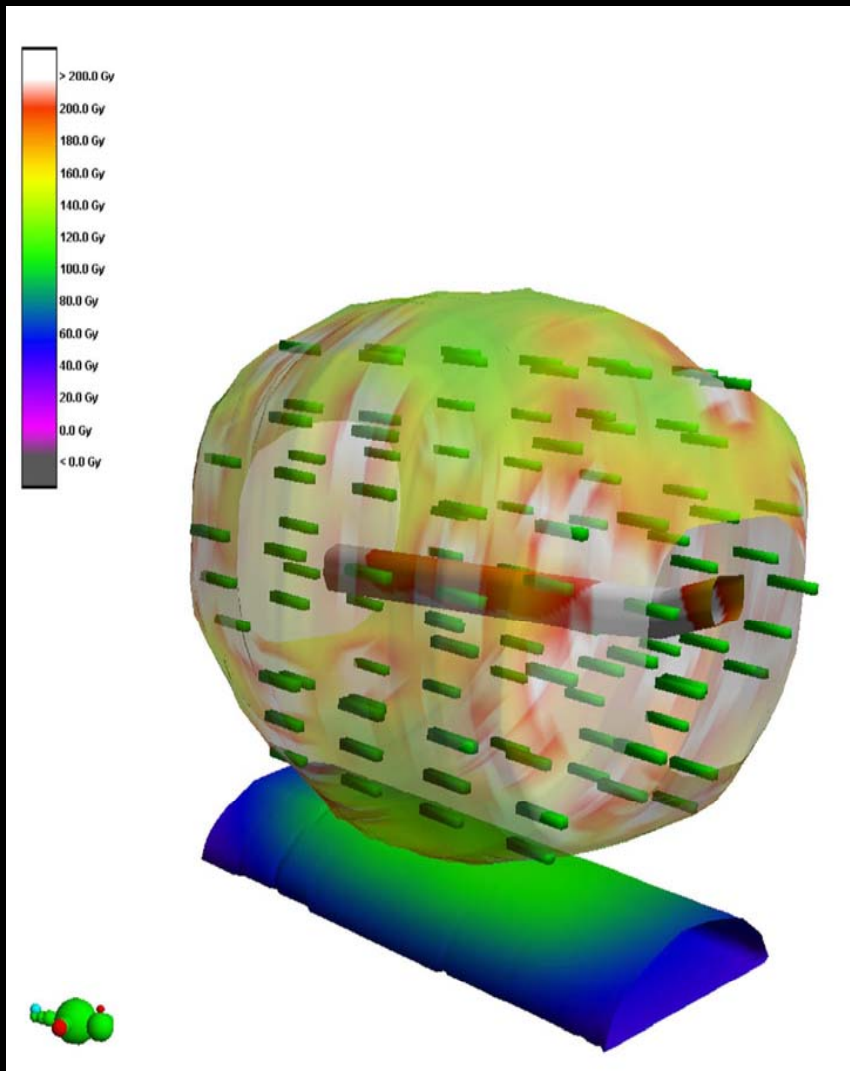


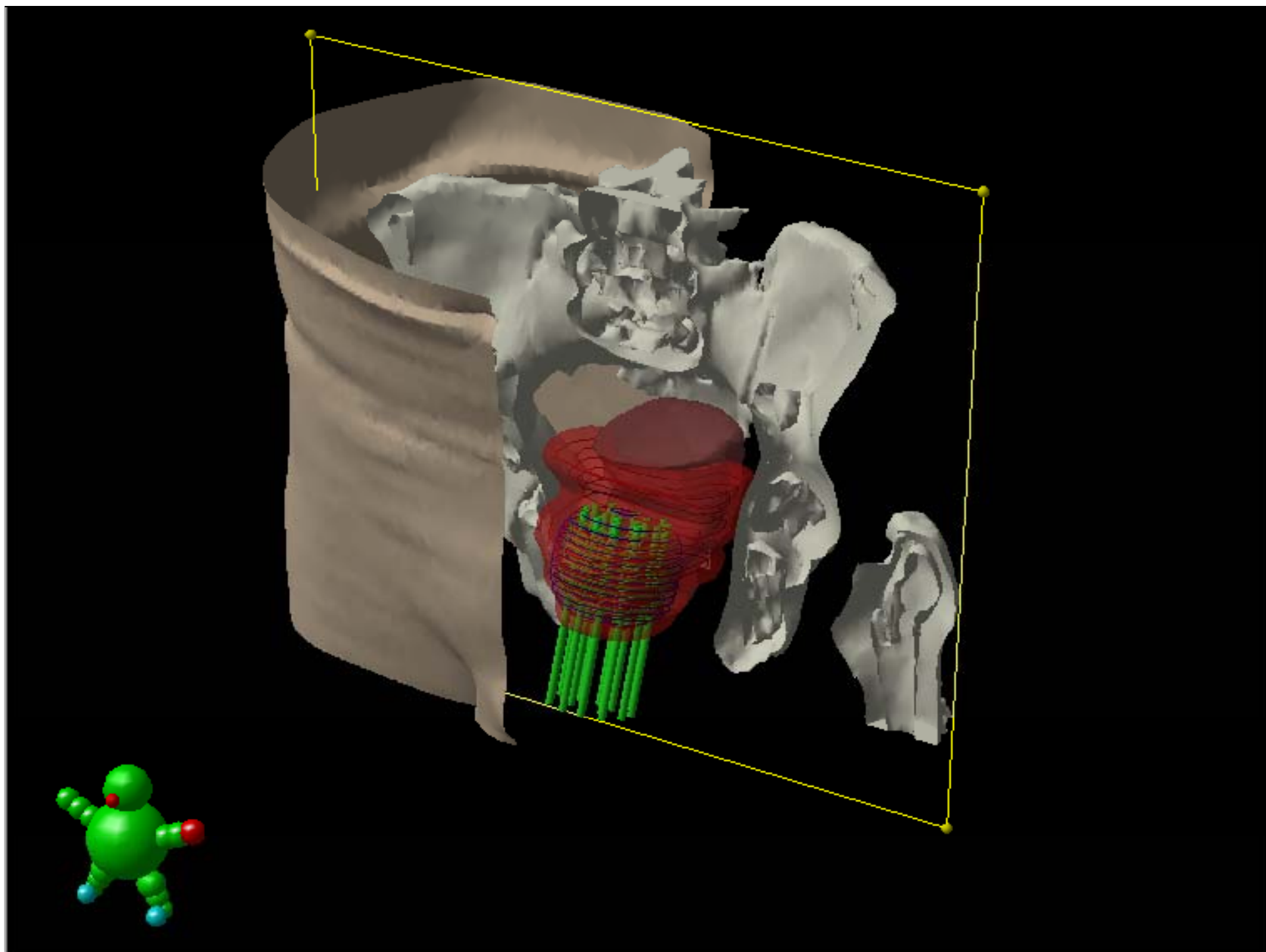
Pre-OR MRI



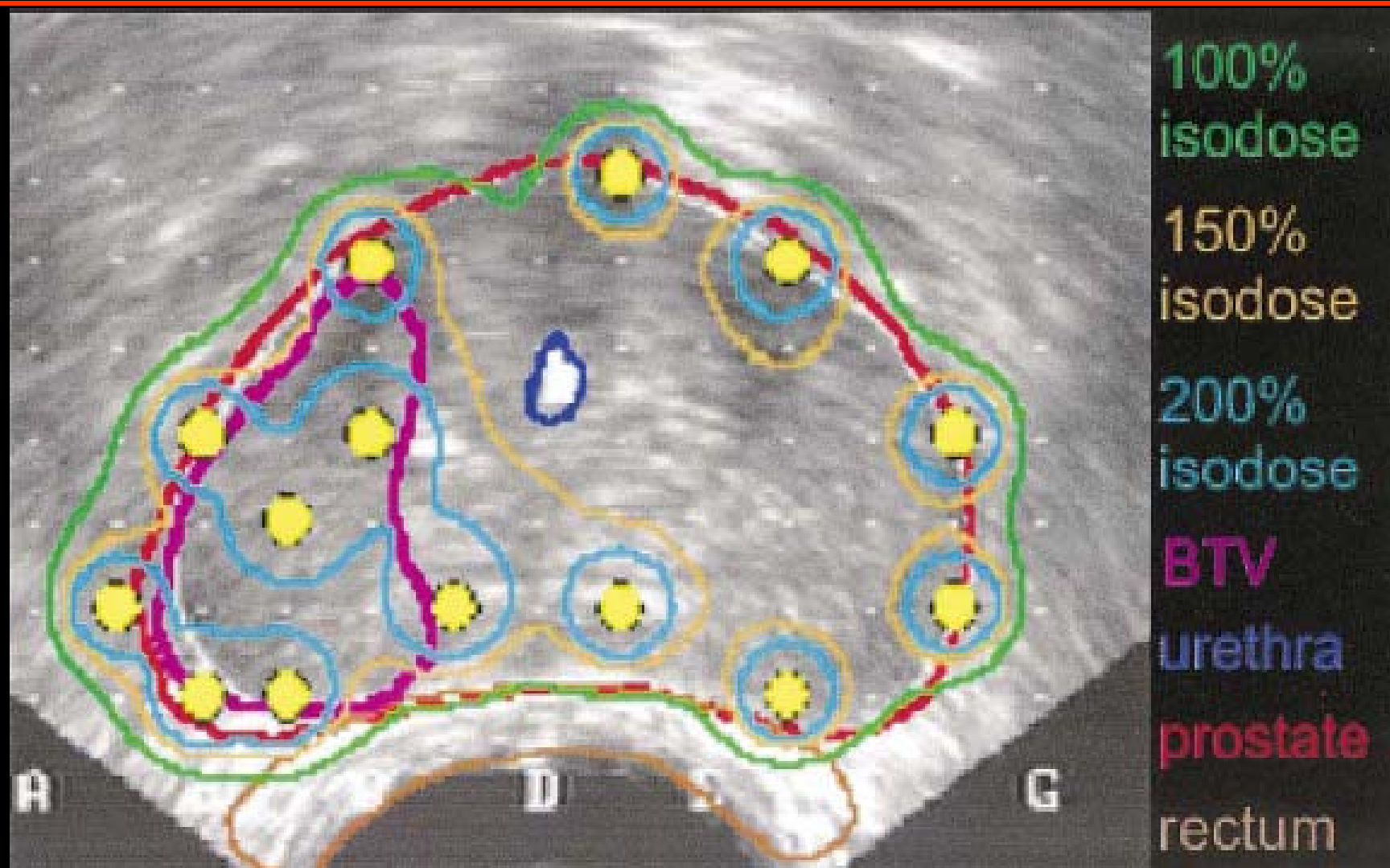
SWIFT™ Vs. 3.0

Planowanie





Planowanie przy pomocy **USG** (2D) przed implantacją źródeł.
Prostata - kolor **czzerwony**, the biological tumor volume
(BTV) – kolor **wrzosu**, odbytnica – kolor **brązowy**, cewka
moczowa – kolor **ciemny niebieski**.



Ultrasound Acquisition

Template Registration

Contour

Source Placement

Implant

2D View

3D View

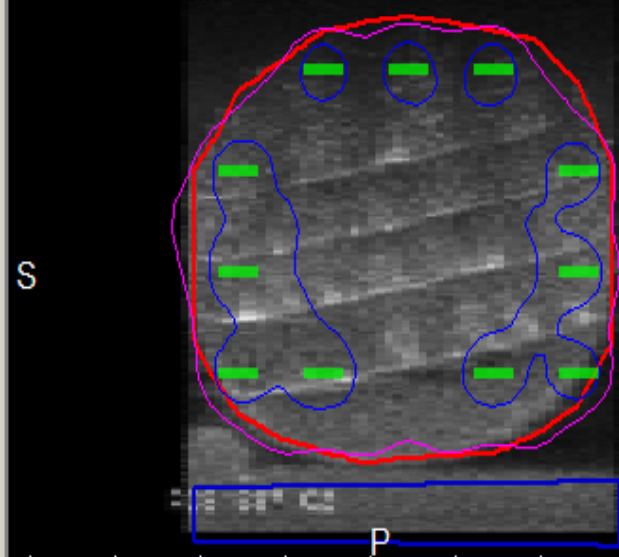
DVH

CVA

Sagittal

Position: 6.50 cm

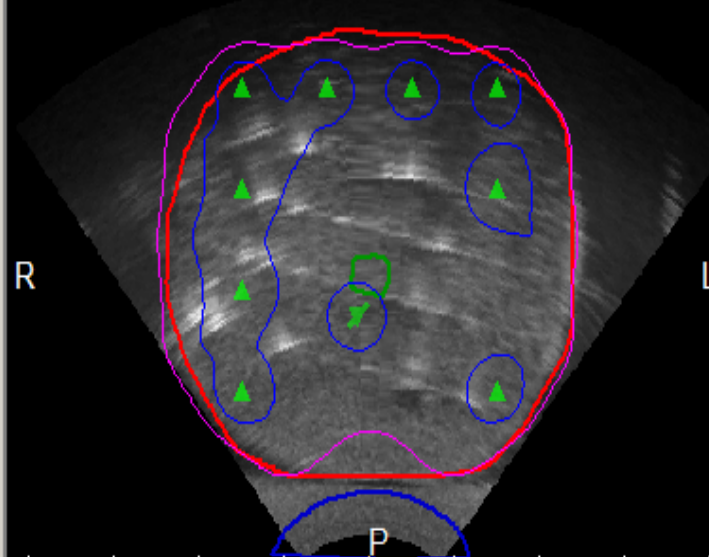
A



Transverse

Position: 2.39 cm

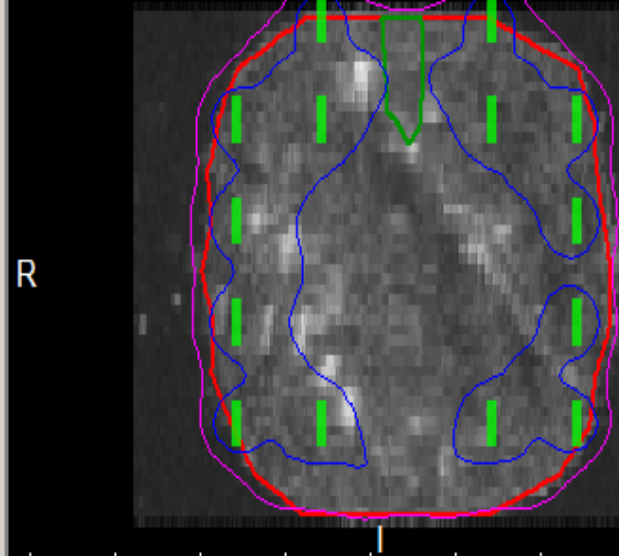
A



Coronal

Position: 5.22 cm

S



Prescription Dose/Isodose Levels

145.0 Gy

Modify...

Dose (Gy)	Dose (%)	Color
☒ 232.0	160 %	Blue
☐ 203.0	140 %	Orange
☐ 174.0	120 %	Green
☒ 145.0	100 %	Magenta
☐ 116.0	80 %	Cyan

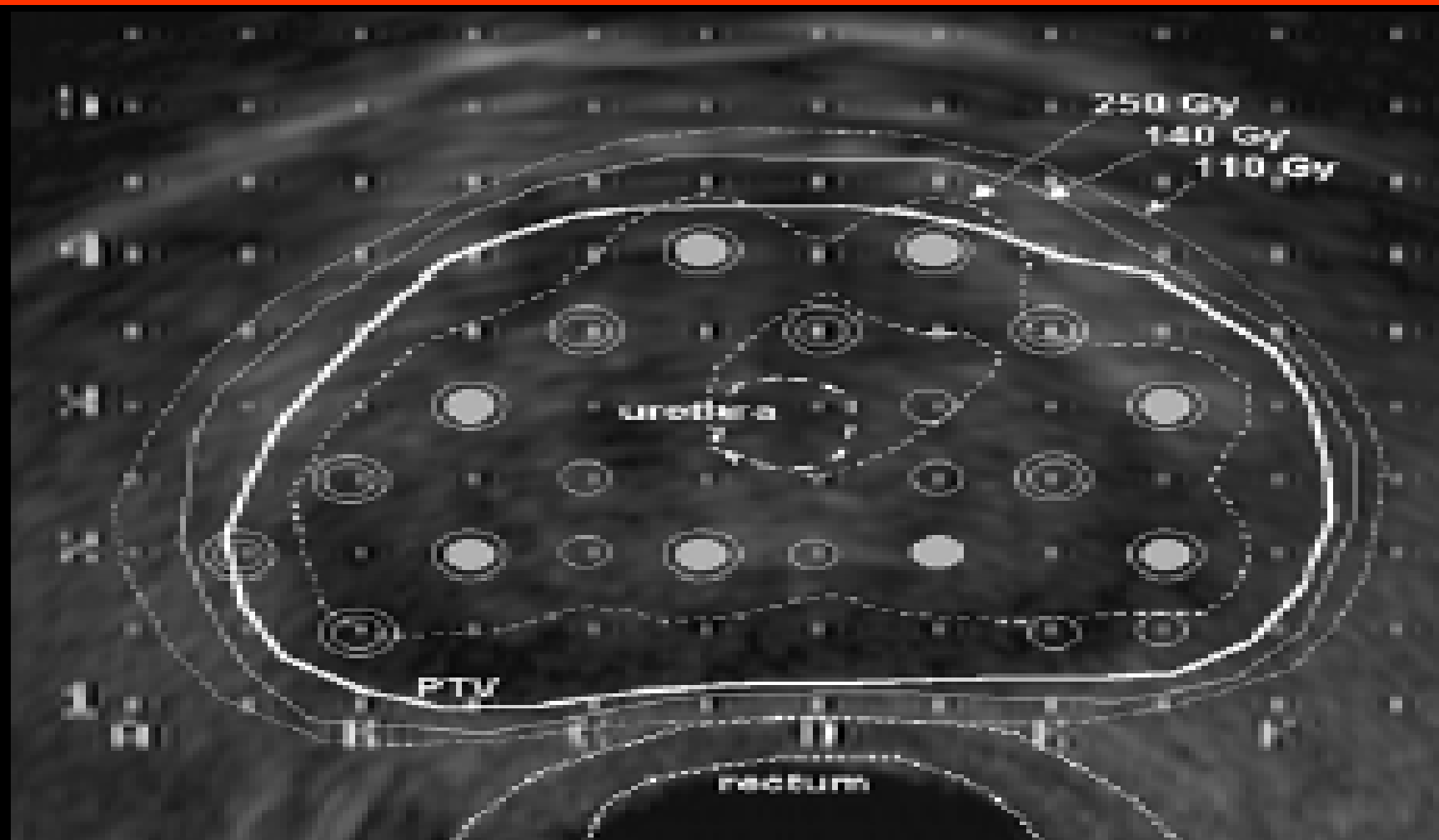
View Elements

- ☐ Position Lines
- ☒ Gray-scale Images
- ☒ Structure Contours
- ☒ Landmarks
- ☒ Isodose Contours
- ☐ Needle Paths

Select cross-sections using your mouse and the left mouse button.

Obraz implantów I-125 (pełne kółka) w jednej z poprzecznych płaszczyzn planu leczenia. **Zaznaczono prostatę, PTV, cewkę moczową (urethra), oraz odbytnicę (rectum).**

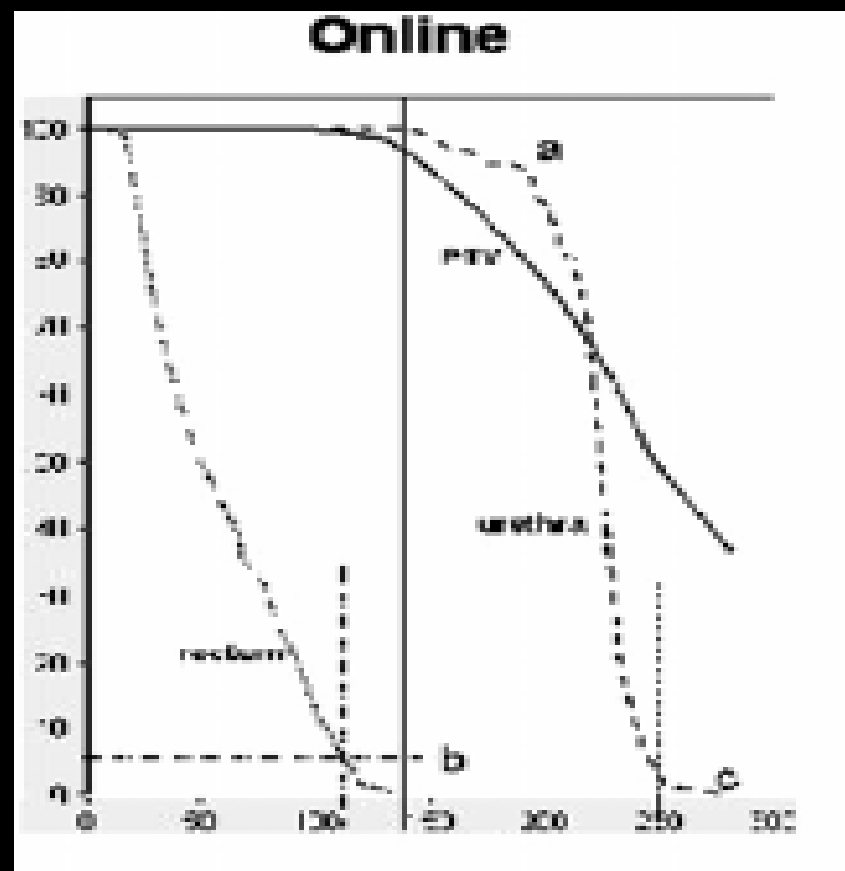
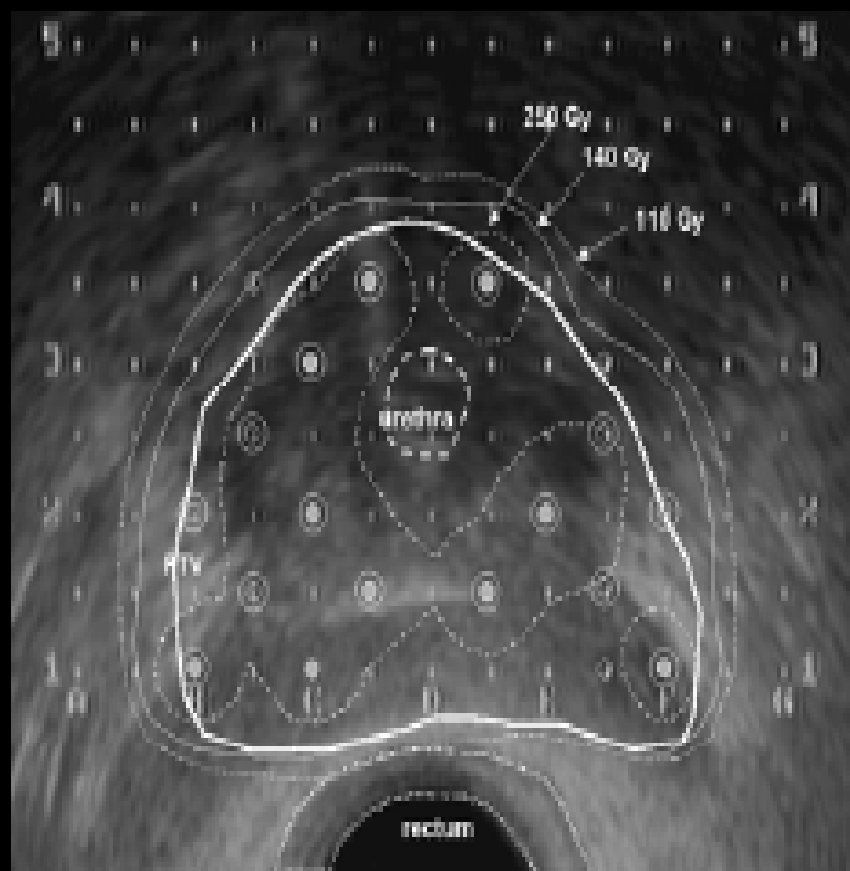
Liczba implantów (ziaren) w objętości oraz ich topograficzne rozłożenie może być precyzyjnie określona przy pomocy 3D systemu współrzędnych. Izodozy są pokazane w relacji do PTV, cewki moczowej i odbytnicy (dawka d obejmuje PTV ("V100").



A: Przekrój USG, widoczne PTV, cewka i odbytnica, oraz rozkład dawki otrzymane w czasie planowania „real-time”.

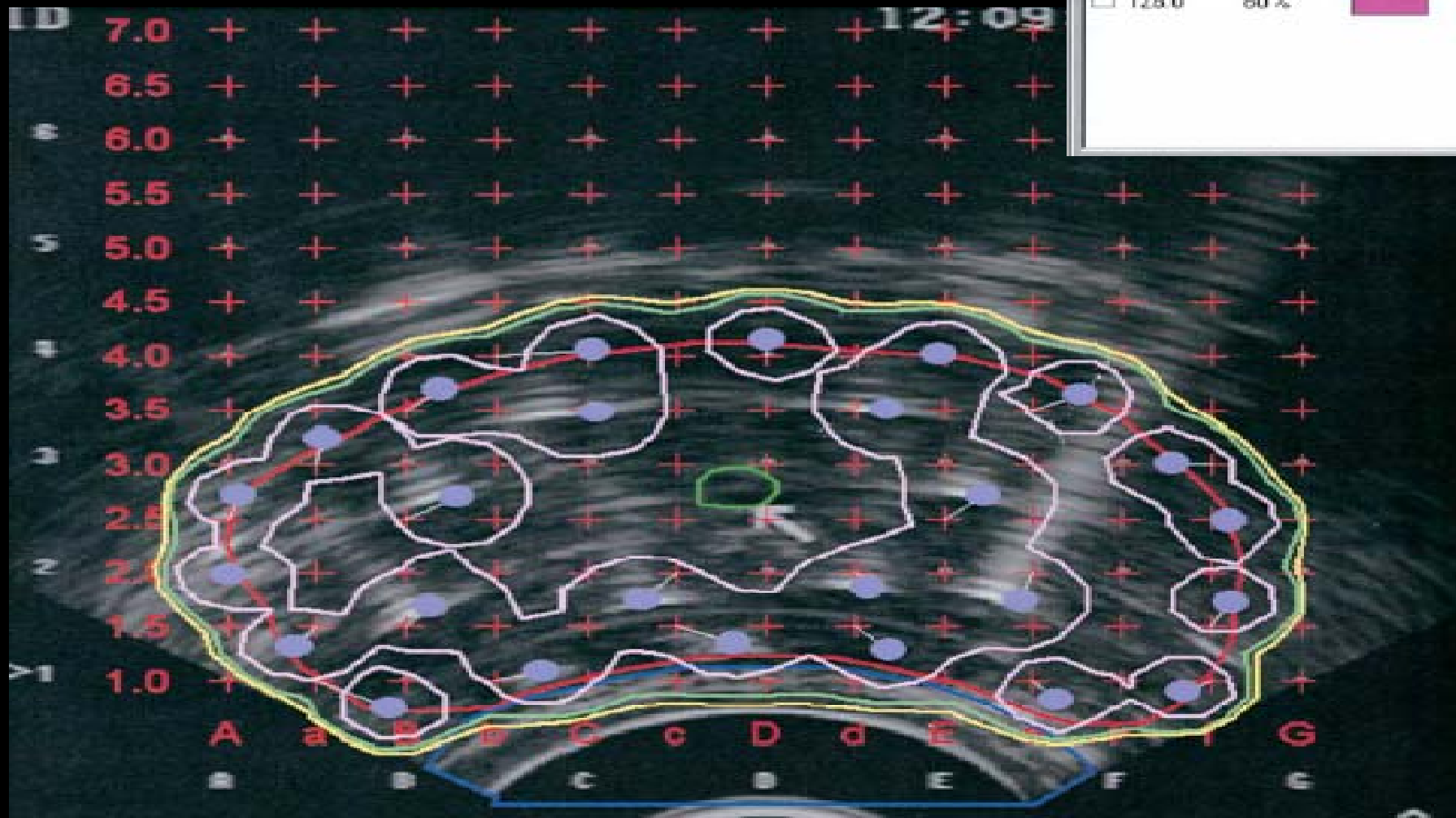
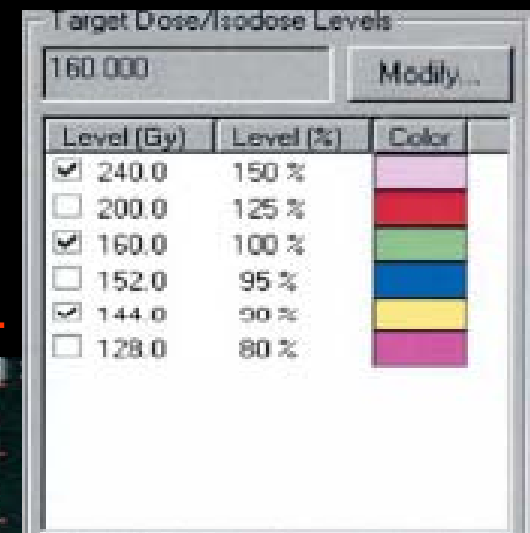
Dawka przepisana – 140 Gy, widoczne izodozy 250 Gy i 110 Gy.

B: DVH – dla PTV, cewki i odbytnicy. Dawka przepisana (140 Gy) obejmuje > 95% PTV (“V100”). Mniej niż 10% ściany odbytnicy (~1.5 cm³) otrzymuje więcej niż 110 Gy, mniej niż 5% cewki (~0.06 cm³) otrzymuje więcej niż 250 Gy.



Rozkład izodoz po implantacji wszystkich źródeł
(160 Gy, zielona; 144 Gy, żółta; 240 Gy, różowa).

Końcowy rozkład dawki z tego obrazu razem z
histogramem jest porównywany z wynikami
dozymetrii wykonywanej po implantacji.

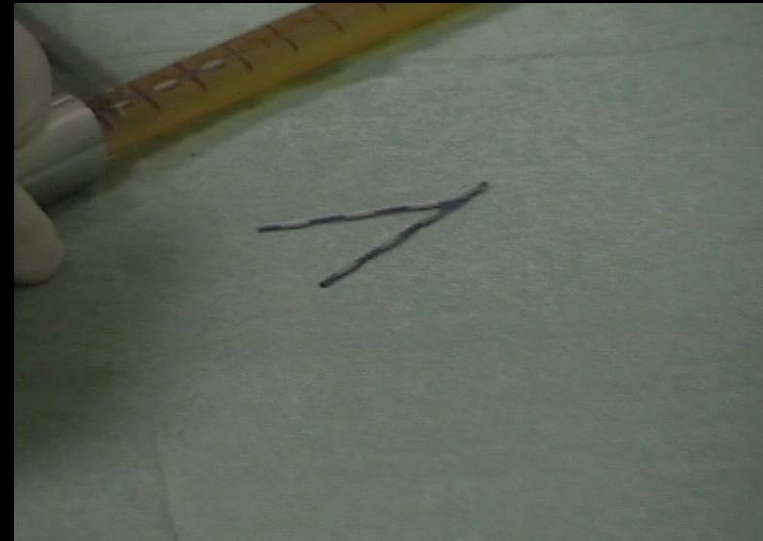


Weryfikacja rozkładu dawki po implantacji

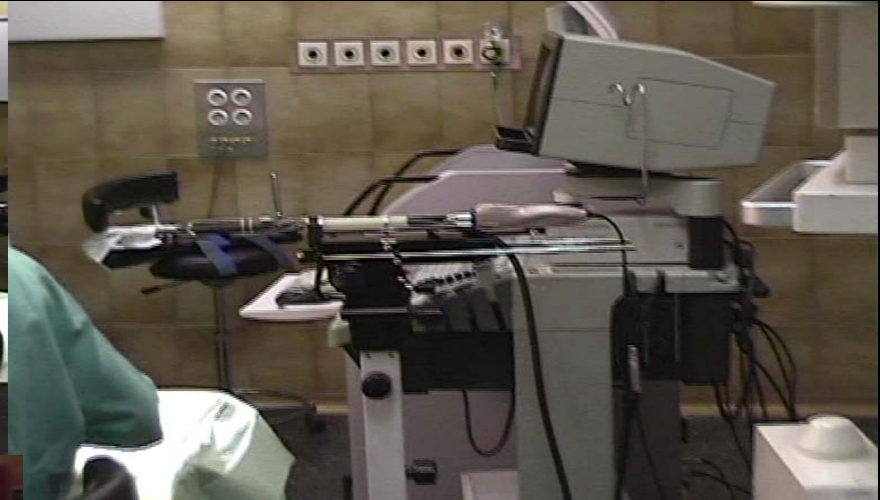
4 – 6 tygodni po implantacji wykonuje się TK (po ustąpieniu obrzęku prostaty).

Wskaźniki oceny jakości brachyterapii przy pomocy implantów stałych:

1. Objętość leczona.
2. Liczba ziaren.
3. Liczba użytych igieł do implantacji.
4. Całkowita aktywność źródeł.
5. Dawka planowana.
6. **D90** – dawka obejmująca 90% objętości prostaty ocenianej bezpośrednio po implantacji.
7. **V100** – procent objętości prostaty, która otrzymała zaplanowaną dawkę.
8. **V150** – objętość prostaty która otrzymała o 50% większą dawkę niż przepisana.

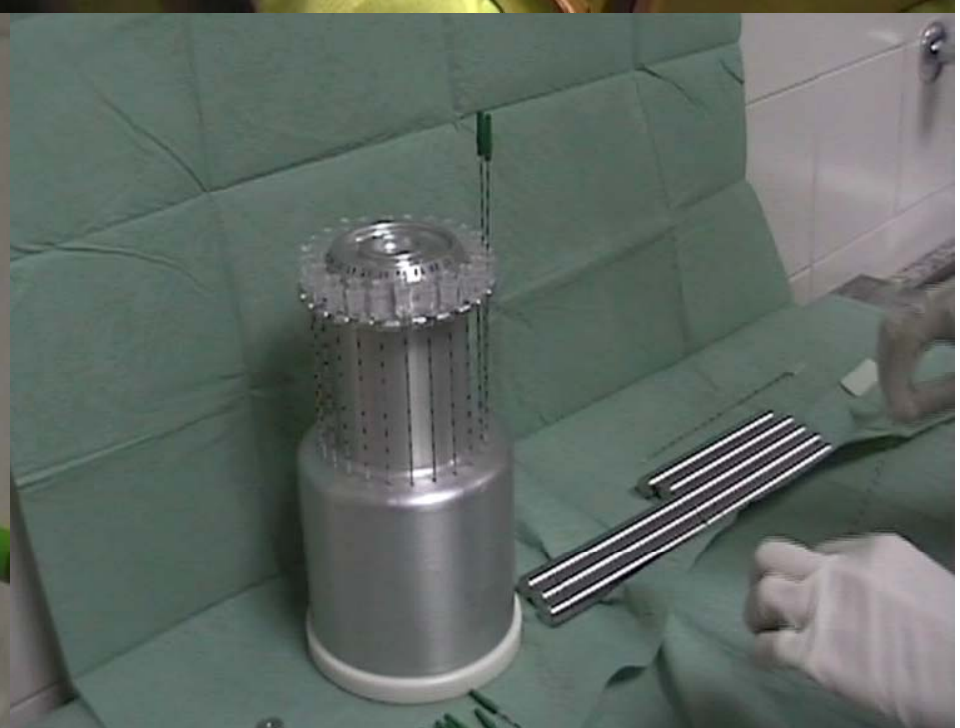
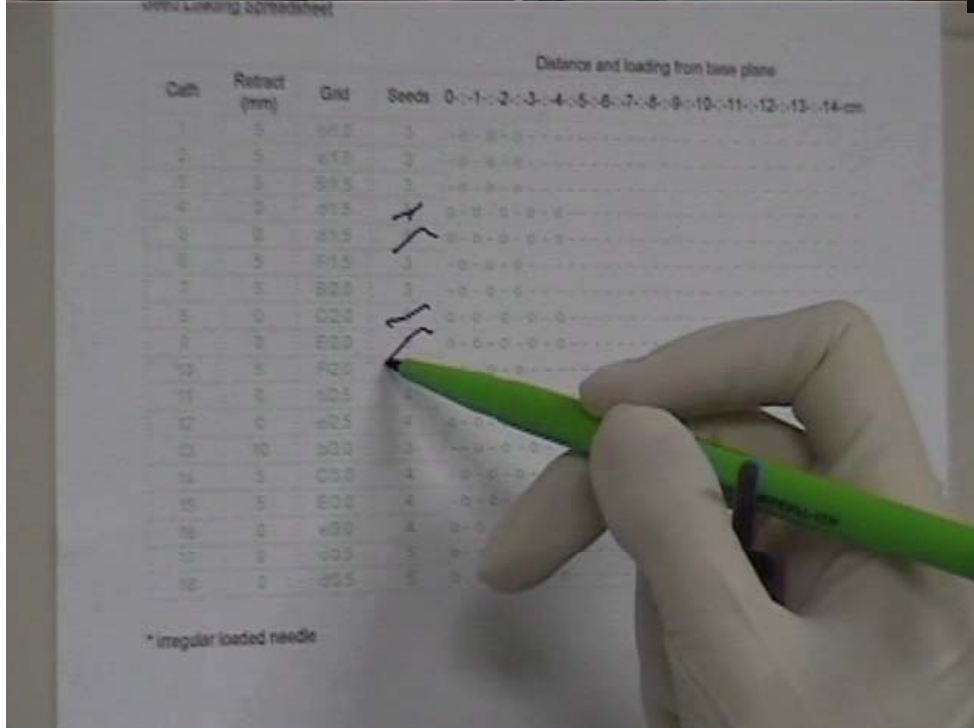


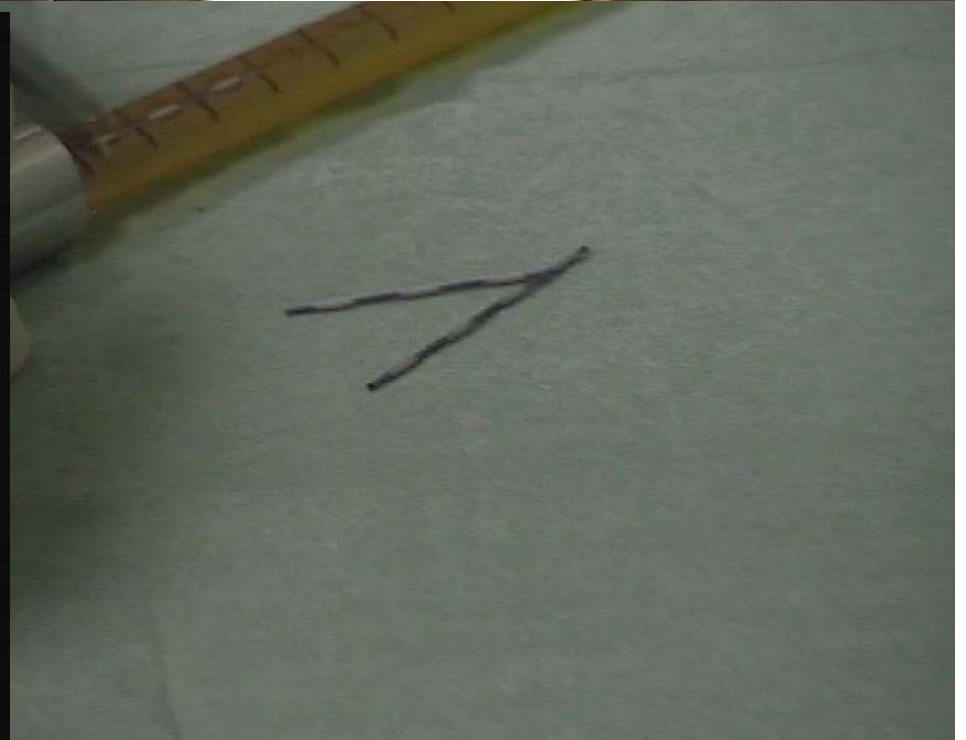
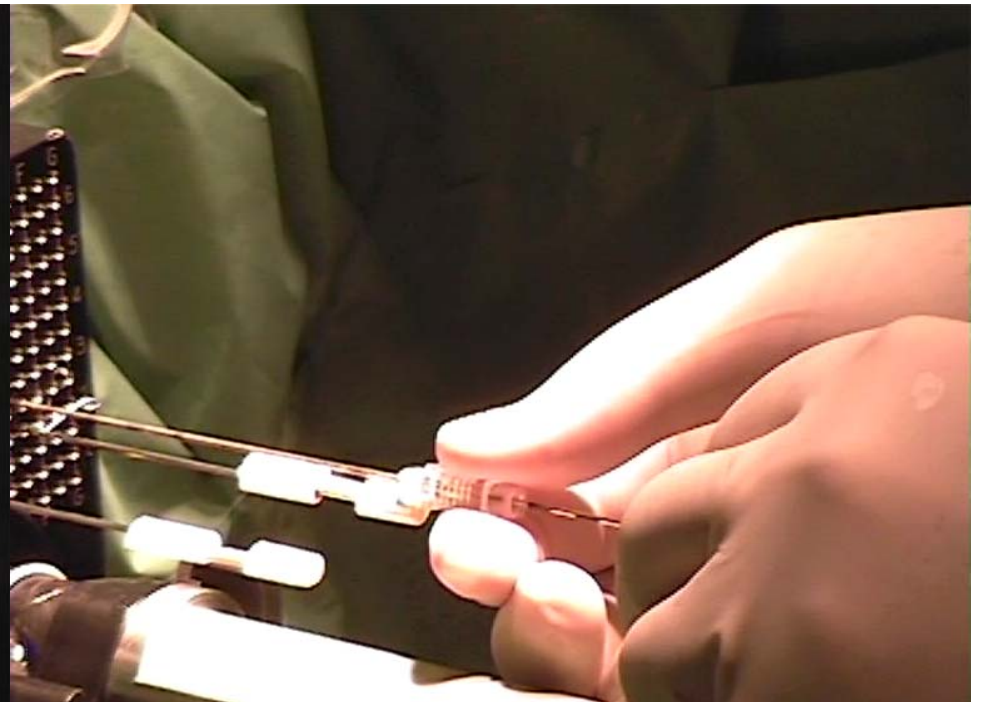
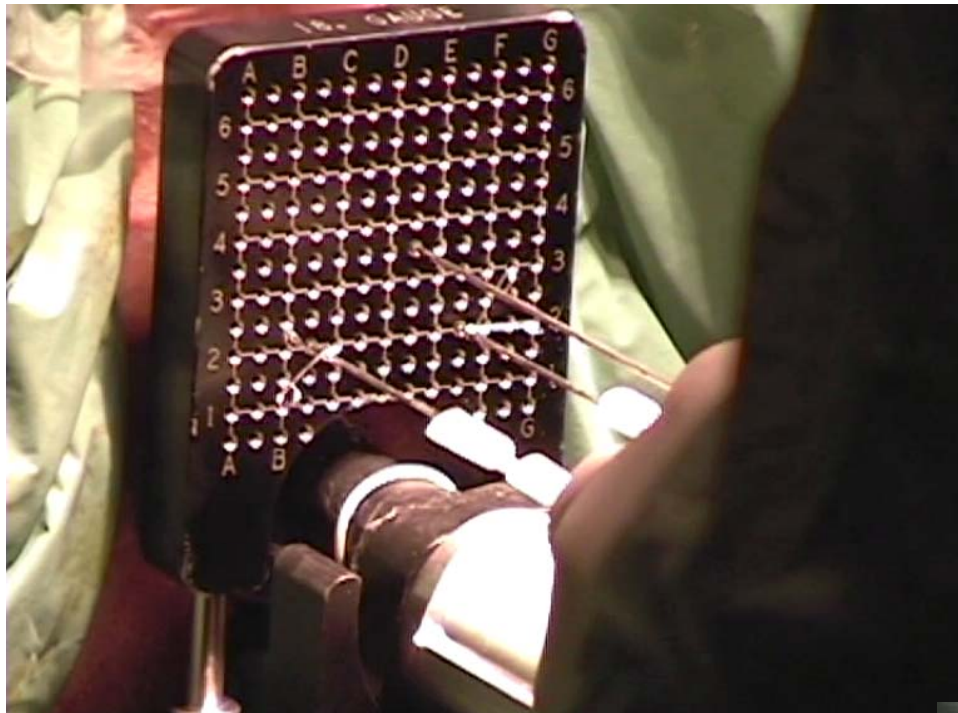
Brachyterapia przy pomocy implantów stałych (Jod-125)

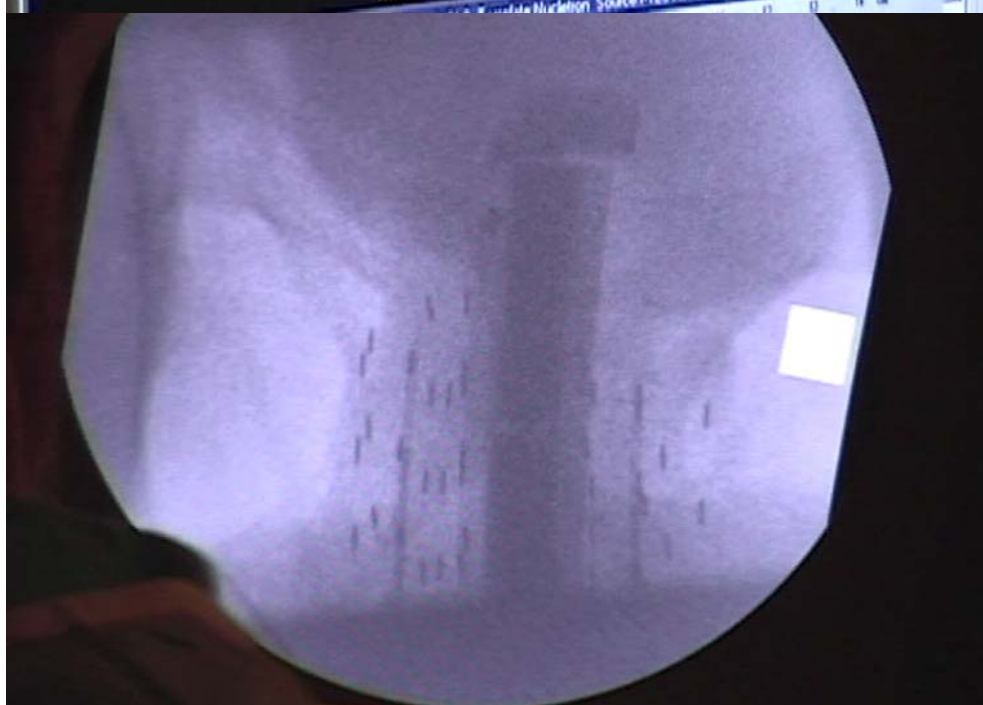
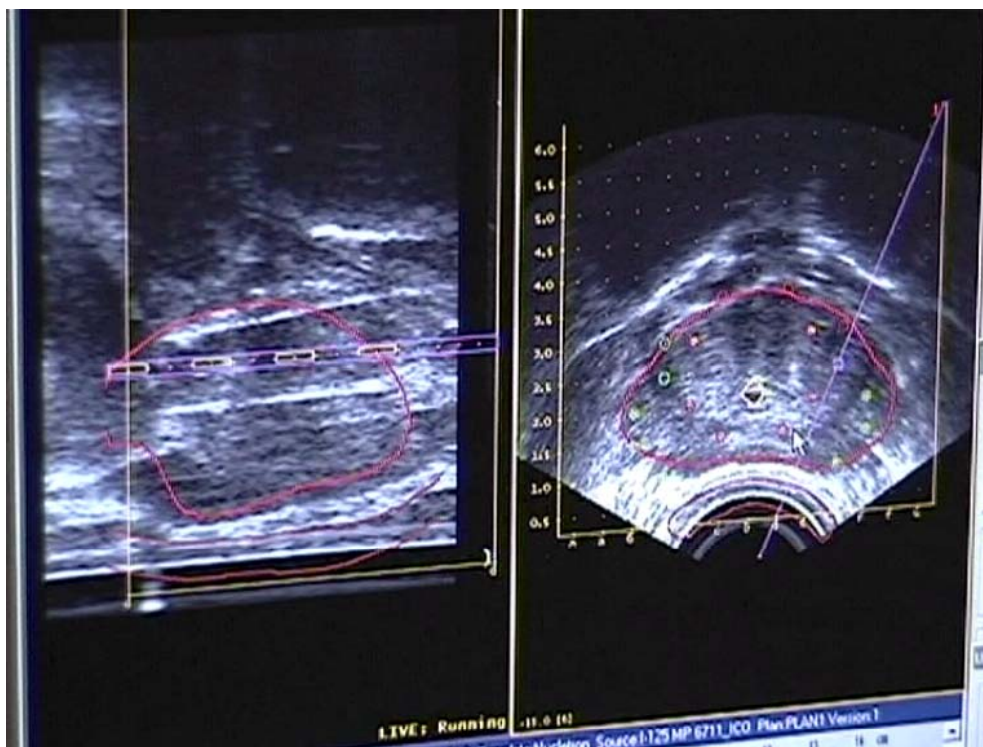






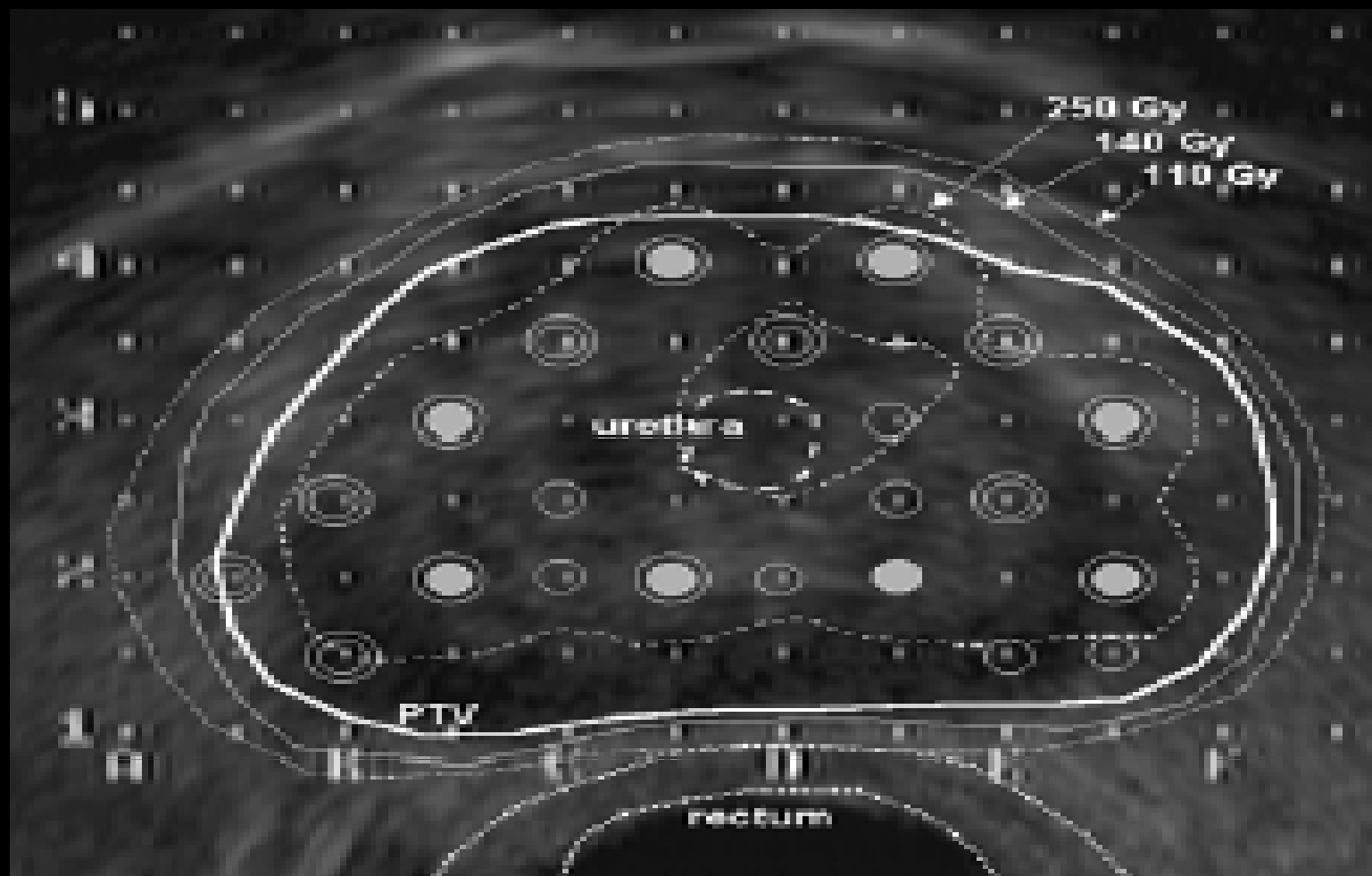






Obraz implantów J-125 (pełne kółka) w jednej z poprzecznych płaszczyzn planu leczenia. Zaznaczono prostatę, PTV, cewkę moczową oraz odbytnicę.

Liczba implantów (ziaren) w objętości oraz ich topograficzne rozłożenie może być precyzyjnie określona przy pomocy 3D systemu współrzędnych. Izodozy są pokazane w relacji do PTV, cewki moczowej i odbytnicy (dawka d obejmuje PTV ("V100")).



Brachyterapia przy użyciu implantów stałych

Dawki:

I-125 140-160 Gy (145)

I-125 + 40-50 Gy RT 100-120 Gy

Pd-103 110-120 Gy (125)

Pd-103 + 50 Gy RT 60-90 Gy

Cs-131 115 Gy

Wyniki leczenia – **monoterapia** przy pomocy implantów stałych

Autor	Liczba chorych	Grupa ryzyka	Schemat leczenia	Okres obserwacji	Wyniki
Guedea F	364	I,II,III	LDR BT (wyniki z 4 ośrodków)	36 msc	BC - 93,0% I 88,0% II 80,0 III
Bladou F	260	I,II,III	LDR BT (I - 125)	29,5 msc	DFS - 93,8% (all group) 97,7% (I).
Radge H	619	I, III	LDR BT I- 125 (I) Pd-103 (III)	13 lat	DFS - 76% I 80% III
Sharkey J	166	I	LDR BT Pd-103 + HAT	5 lat	FFPF – 86%
Merrick GS	32	I,II,III	LDR BT	26,4 msc	BC – 100%
Kollmeier MA	243	I,II,III	LDR BT (I- 125, Pd-103) + HT	8 lat	FFPF - 88,0% I 81,0% II 65,0% III
Prada PJ	275	I,II,III	LDR BT (I- 125, Pd-103)	5 lat	96% OS 97% DFS 99% BC
Merrick GS	119	I,II,III	LDR BT	7 lat	BC - 93,1% I 100,0% II 95,2% III
Stock RG	79	I, II	LDR BT (I- 125, Pd-103)	24 msc	FFPF – 76%

BC – biochemical control rate, **DFS** – progression free survival rate, **OS** – overall survival, **FFPF**– freedom from PSA failure rate
Grupy ryzyka: **I** - (TNM cT1- cT2a, G1 ≤ 6, PSA < 10 ng/ml), **II** - (TNM cT2a-cT2c, G1 7, PSA 10-20 ng/ml), **III** - (TNM > cT3, G1 8-10, PSA > 20 ng/ml)

LDR - BT – Low Dose Rate Brachytherapy, **HT** – androgen deprivation therapy

Wyniki leczenia – **EBRT + BT** przy pomocy implantów stałych

Autor	Liczba chorych	Grupa ryzyka	Schemat leczenia	Okres obserwacji	Wyniki
Wallner K	112 (I grupa ryzyka)	I,II,III	EBRT (44 Gy) + Pd 103 (90 Gy) vs EBRT (20 Gy) + Pd-103 (115 Gy)	3 lata	84% DFS 94% DFS
Sylvester JE	223	I,II,III	EBRT (45 Gy) + I-125, Pd-103	15 lata	BFFS - 88% (I) 80% (II) 53% (III)
Sherertz T	156	II,III	EBRT (44 Gy) + Pd 103 (90 Gy) vs EBRT (20 Gy) + Pd-103 (115 Gy)	3 lata	DFS - 86%
Stock RG	43	III	HT + EBRT + Pd-103	4 lata	FFPF – 74%
Orio P	179	II,III	EBRT + Pd-103	3 lata	DFS – 79%
Peschel RE	68	I,II,III	EBRT (45 Gy) + I 125 (110 Gy) vs EBRT (45 Gy) + Pd-103 (98 Gy)	5 lata	72% DFS 74% DFS
Merrick GS	668	I,II,III	HT + EBRT + Pd-103, I-125	8 lat	DFS - 98,2% (I) 98,4% (II) 88,2% (III)

FFPF– freedom from PSA failure rate , **DFS** – progression free survival rate, **FFPF**– freedom from PSA failure rate,

BFFS- biochemical failure survival rate

Risk groups: **I** - (TNM cT1- cT2a, G1 ≤ 6, PSA < 10 ng/ml), **II** - (TNM cT2a-cT2c, G1 7, PSA 10-20 ng/ml), **III** -(TNM > cT3, G1 8-10, PSA > 20 ng/ml)

EBRT – external beam radiation therapy, **HT** – androgen deprivation therapy

Wyniki leczenia

Brachyterapia przy pomocy implantów stałych, wyniki zależne od grup ryzyka – grupa o niskim ryzyku:

Autor	Kwalifikacja	Dawka Izotop	Średni czas obserwacji	PSA - FS
Seed monotherapy				
Grimm <i>et al.</i> (31)	T1-T2b, Gleason score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	145 ^{125}I	7	87*
Blasko <i>et al.</i> (32)	T1-T2, Gleason score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	110 ^{125}I 90 ^{103}Pd	5	94
Kupelian <i>et al.</i> (29)	T1-T2a, Gleason score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	144 ^{125}I 136 ^{103}Pd	4	~87
Beyer <i>et al.</i> (33)	T1-T2, Gleason score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	145 ^{125}I 120 ^{103}Pd	4	~85
Kollmeier <i>et al.</i> (16)	T1-T2a, Gleason score < 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	> 140 ^{125}I > 100 ^{103}Pd	6	88
Ragde <i>et al.</i> (34)	T1-T2a, Gleason score ≤ 6	160 ^{125}I	10	66
Zelevsky <i>et al.</i> (35)	T1-T2a, Gleason score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	150 ^{125}I	4	88
EBRT + seeds				
Kupelian <i>et al.</i> (36)	T1-T2a, Gleason score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	EBRT 41–45 108 ^{125}I 102 ^{103}Pd	4	~93
Blasko <i>et al.</i> (32)	T1-T2, Gleason score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	EBRT 45 145 ^{125}I 115 ^{103}Pd	5	87
Sylvester <i>et al.</i> (36)	T1-T2b, Gleason score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL	EBRT 45 108 ^{125}I 100 ^{103}Pd	5	85*

Wyniki leczenia

Brachyterapia przy pomocy implantów stałych, wyniki zależne od grup ryzyka – grupa o średnim i wysokim ryzyku:

Autor	Kwalifikacja	Dawka Izotop	Średni czas obserwacji	PSA - FS
Seed monotherapy				
Blasko <i>et al.</i> (32)	T3, Gleason score 7–10, PSA >10 ng/mL	¹²⁵ I 145	5	
	Intermediate: two factors	¹⁰³ Pd 115		84
	High: three factors			54
Kupelian <i>et al.</i> (29)	T2b,* Gleason score ≥7, PSA >10 ng/mL	¹²⁵ I 144	4	64
		¹⁰³ Pd 136		
Beyer <i>et al.</i> (33)	≥T2b, Gleason score ≥7, PSA >10 ng/mL	¹²⁵ I 145	4	
		¹⁰³ Pd 120		
	Intermediate: one factor			~77
	High: two or more factors			~55
Kollmeier <i>et al.</i> (16)	Intermediate*: T2bc, Gleason score 7, PSA >10–20 ng/mL	¹²⁵ I >140	6	81
		¹⁰³ Pd >100		
	High: 2 or more intermediate risk factors or Gleason score 8–10 or PSA >20 ng/mL			65
EBRT + seeds				
Kupelian <i>et al.</i> (29)	T2b,* Gleason score ≥7, PSA >10 ng/mL	EBRT 41–45	4	~75
		¹²⁵ I 108		
		¹⁰³ Pd 102		
Blasko <i>et al.</i> (32)	T3, Gleason score 7–10, PSA >10 ng/mL	EBRT 45	5	
	Intermediate: one factor	¹²⁵ I 110		85
	High: two or more factors	¹⁰³ Pd 90		62
Ragde <i>et al.</i> (34)	>T2b and/or Gleason score ≥7	EBRT 45	10	79
		¹²⁵ I 120		
Sylvester <i>et al.</i> (36)	≥T2c, Gleason score ≥7, PSA >10 ng/mL	EBRT 45	5	
	Intermediate: one factor	¹²⁵ I 108		77
	High: two or more factors	¹⁰³ Pd 100		47
Dattoli <i>et al.</i> (41)	>T2b, Gleason score ≥7, PSA >15 ng/mL	EBRT 41	4	79 [†]
	One or more factors	¹⁰³ Pd 80		

Zalety Brachyterapii:

1. Podobne **wyniki leczenia** jak w przypadku leczenia chirurgicznego i teleradioterapii – ale – **1 dzień leczenia!!!**
2. **Niewielka inwazyjność** – zabieg w znieczuleniu podpajęczynówkowym trwa od 1 - 2 h, pacjent opuszcza szpital najczęściej w tym samym dniu (krótki czas hospitalizacji: 1- 2 dni), wraca do codziennych czynności w ciągu kilku dni,
3. Możliwość podania **większej dawki** niż w przypadku teleradioterapii,
4. **Kilkakrotnie większa koncentracja dawki** w obrębie prostaty w porównaniu do teleradioterapii co wpływa na spadek ryzyka powikłań w tkankach sąsiadujących,
5. Zmniejszenie częstości **powikłań**: impotencja (5-15%), nietrzymanie moczu (< 5%).

Wady:



ZALETY BRACHYTERAPII I

- **Niewielka inwazyjność,**
- **Brak śmiertelności okołoperacyjnej przy znikomym odsetku powikłań,**
- **Możliwość leczenia raka ograniczonego do narządu i zaawansowanego miejscowo,**
- **Możliwość wykonania u pacjentów z chorobami współistniejącymi, bez ograniczeń wieku,**
- **Dobrze opracowane zasady kontroli raka przy pomocy PSA i biopsji,**

ZALETY BRACHYTERAPII II

- **Możliwość osiągnięcia nadiru PSA podobne do RP,**
- **Niski odsetek ciężkich powikłań (przetoki, nietrzymanie moczu, zwężenie cewki),**
- **Zachowanie potencji u większości pacjentów,**
- **Wznowa biochemiczna niższa lub zbliżona do RP,**
- **Niska śmiertelność specyficzna dla raka w raku niskiego ryzyka, podobna lub mniejsza w raku średniego i wysokiego ryzyka niż w RP,**

ZALETY BRACHYTERAPII III

- **Udokumentowany badaniami randomizowanymi wzrost skuteczności, mierzony zmniejszeniem odsetka wznów biochemicznych i wzrostem przeżywalności przy skojarzeniu z hormonami,**
- **Doskonalenie techniki precyzyjnego rozmieszczenia i zwiększonej dawki napromienienia,**
- **Uniknięcie nadmiernego leczenia RP raka nieistotnego (5% RP),**
- **Zwiększająca się dostępność metod w Polsce.**

Implanty stałe a czasowe (HDR)

Przewaga implantów stałych

procedura jednodniowa,

pacjent wraca do życia
codziennego w ciągu kilku dni,
nieistotna dawka na zewnątrz
ciała.

Przewaga implantów czasowych (HDR)

optymalizacja pozycji źródła
umożliwiająca zmniejszenie
dawki w cewce moczowej i
odbytnicy,

sztywne igły umożliwiają
napromienienie nacieku poza
torebką prostaty,

dozymetria „real time” możliwa do
zastosowania w celu korekt
rozkładu dawki.

Implanty stałe a czasowe (HDR)

Ujemne cechy implantów stałych

nie można stosować po TURP,

jako leczenie samodzielne
wykluczone przy naciekaniu poza
torebkę.

Ujemne cechy implantów czasowych (HDR)

igły pozostają w trakcie
leczenia,

prawdopodobna zmiana położenia
igieł w przypadku więcej niż jednej
frakcji,

większość chorych wymaga
wcześniejszej teleradioterapii (4 do
5 tygodni leczenia).

Implanty stałe a czasowe (HDR)

Zestawienie przygotowane przez HDR Prostate Working Group, prezentowane na spotkaniu ASTRO w Phoenix 1998.

Cecha	HDR	Implanty stałe
Leczenie konformalne	+++++	+++
Dokładność lokalizacji targetu	+++++	+++
Leczenie zmian poza torebką	+++++	+
Leczenie zmian w pęcherzykach nasiennych	+++++	++
Łatwość kontroli dawki	+++++	++
Brak zimnych/gorących punktów cold/hot spots	+++++	++
Kontrola dawek w narządach krytycznych	+++++	++
Modyfikacja rozkładu dawki	+++++	+
Kojarzenie z teleradioterapią	Tak, często	Rzadko

Implanty stałe a czasowe (HDR)

Zestawienie przygotowane przez HDR Prostate Working Group, prezentowane na spotkaniu ASTRO w Phoenix 1998.

Monoterapia	+++	+++
Doświadczenie lekarza	Istotne	Istotne
Dozymetria pre-planning	Niepotrzebna	Niezbędna (TRUS)
Dozymetria po implantacji	Niepotrzebna	Niezbędna (CT)
Stopnie zaawansowania	Wszystkie, T1-T3	T1-T2
Objętość gruczołu > 60 cm ³ <i>w czasie leczenia</i>	Mniej istotna	Bardziej istotna
Interferencja łuku łonowego <i>w czasie leczenia</i>	Czasami problem	Często uniemożliwia zabieg
Wcześniej TURP	Czasami problem	Czasami problem
Weryfikacja dawki ostatecznej	Przed leczeniem	Po leczeniu
Czas trwania objawów	Tygodnie	Miesiące
Koszty	Porównywalne	Porównywalne

Powikłania



Powikłania wczesne występujące do 6 miesięcy po leczeniu

Patricia Tai

Low Dose Rate prostate brachytherapy with ¹²⁵Iodine & ¹⁰³Palladium
NOWOTWORY Journal of Oncology 2003; 53: 20-29.

1. Zaburzenia w oddawaniu moczu, mogą wystąpić bezpośrednio lub w ciągu około tygodnia po zakończeniu leczenia,
2. Krwimocz – często w okresie pierwszych 24 godzin, przewlekły krwimocz jest obserwowany w 5-7%,
3. Krwihak krocza występuje często, u 3 % ma znaczenie istotne,
4. Trudności w oddawaniu stolca występują u 5-12% chorych, efekt występuje bezpośrednio po zabiegu,
5. Ból krocza - < 5%,
6. Biegunka - < 10%,
7. Bóle układu mięśniowo – kostnego - < 2%,
8. Zaparcia - > 20%,
9. Prostatitis – często,
10. Ból przy wytrysku/hematospermia - często,
11. Ostry stan zapalny odbytnicy - < 2%.

Powikłania późne występujące po 6 miesiącach od leczenia

Patricia Tai

Low Dose Rate prostate brachytherapy with ¹²⁵Iodine & ¹⁰³Palladium
NOWOTWORY Journal of Oncology 2003; 53: 20-29.

1. Przewlekłe zapalenie pęcherza - 3-7%,
2. Nietrzymanie moczu - < 1%,
3. Owrzodzenia odbytnicy - < 1%,
4. Zaburzenia oddawania moczu - < 3%,
5. Martwica cewki - < 1%,
6. Całkowite zaburzenia wzwodu – 5-15%,
7. Częściowe zaburzenia wzwodu – 5-15%.

Gray JR,

Prostate Brachytherapy

The Sarah Cannon Cancer Center

Figure 1

Complications of Treatment

Comparison of Treatment Options for Prostate Cancer

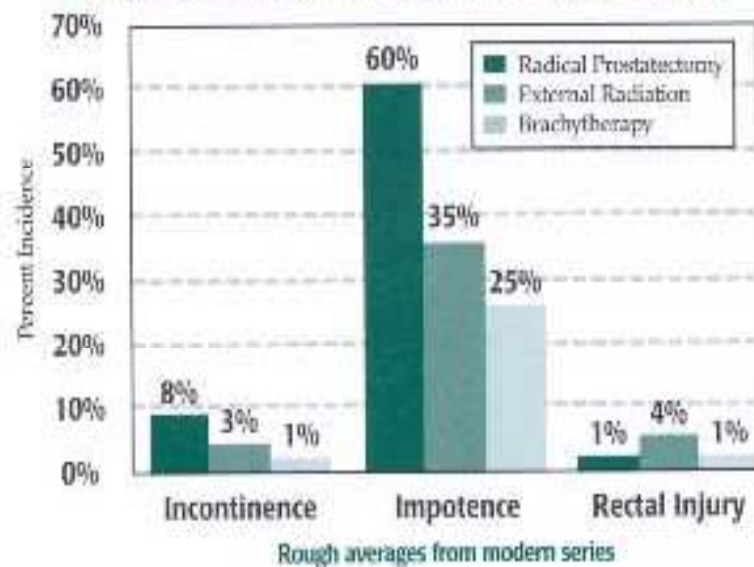
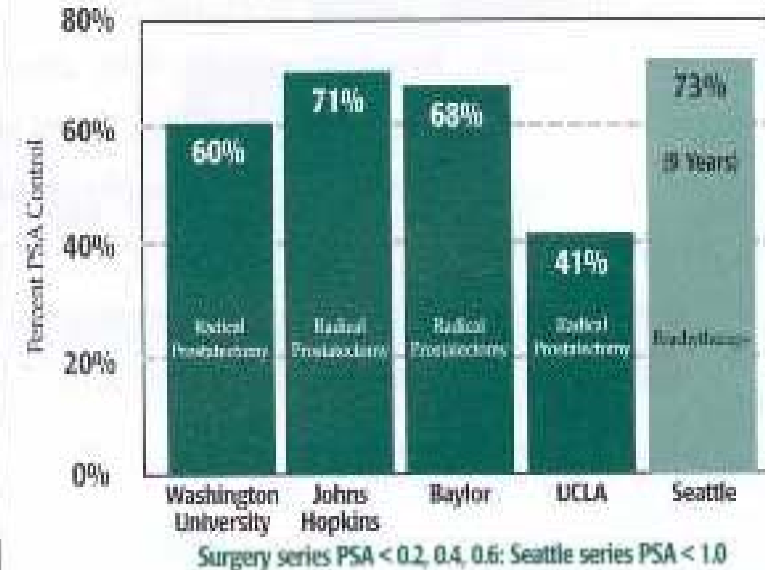


Figure 2

Surgery vs. Brachytherapy Results

PSA Control at 9-10 Years: Absolute Value



Gray JR,

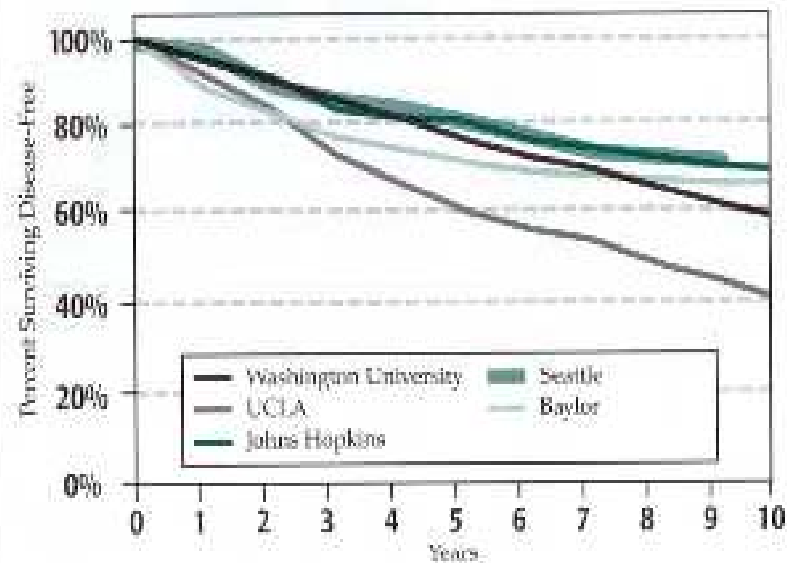
Prostate Brachytherapy

The Sarah Cannon Cancer Center

Figure 3

Surgery vs. Brachytherapy Results

PSA Control Probability: Absolute Value

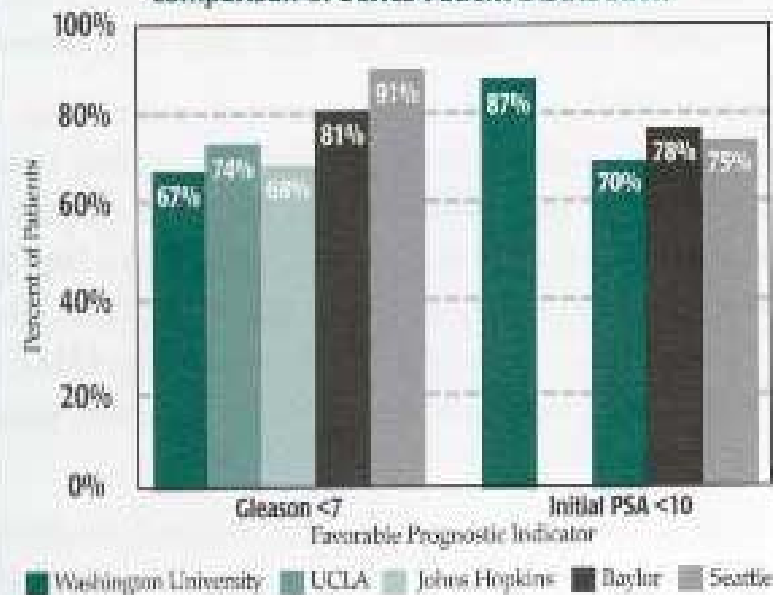


Surgery series PSA < 0.2, 0.4, 0.6; Seattle series PSA < 1.0

Figure 4

Surgery vs. Brachytherapy Results

Comparison of Series Patient Distribution



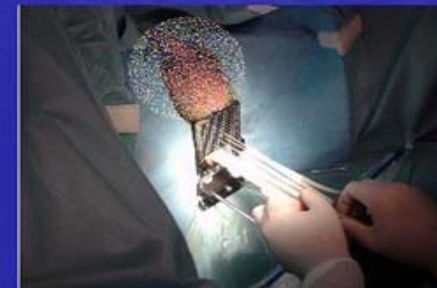
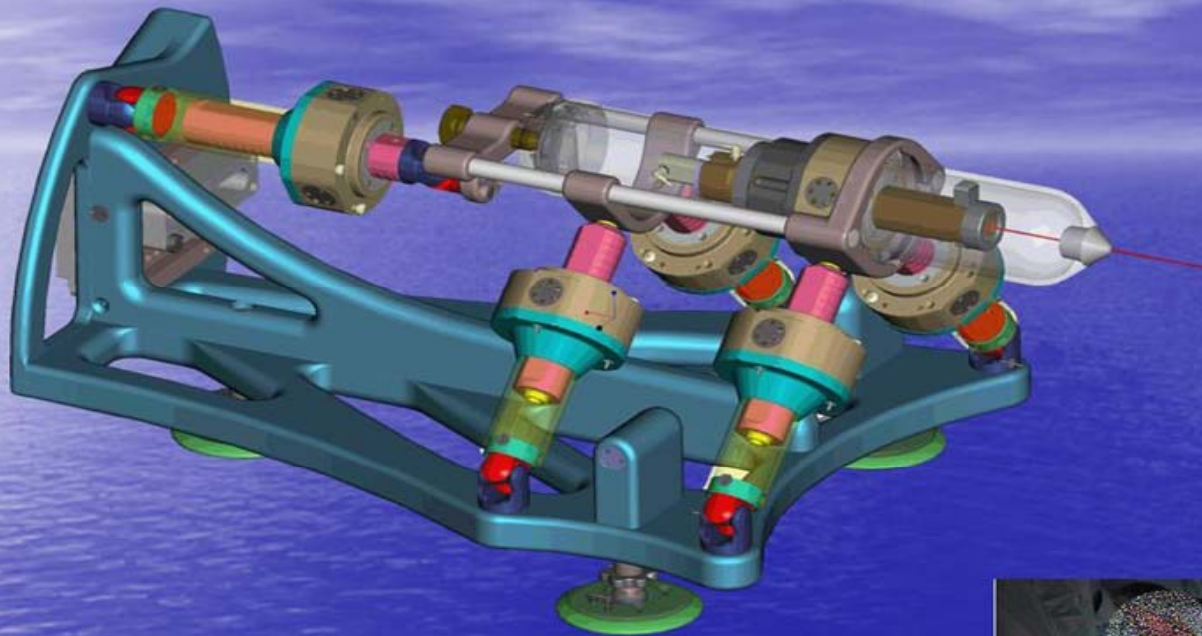
Zalecenia z kursu AUA

San Francisco, 2004 (P. Scardino)

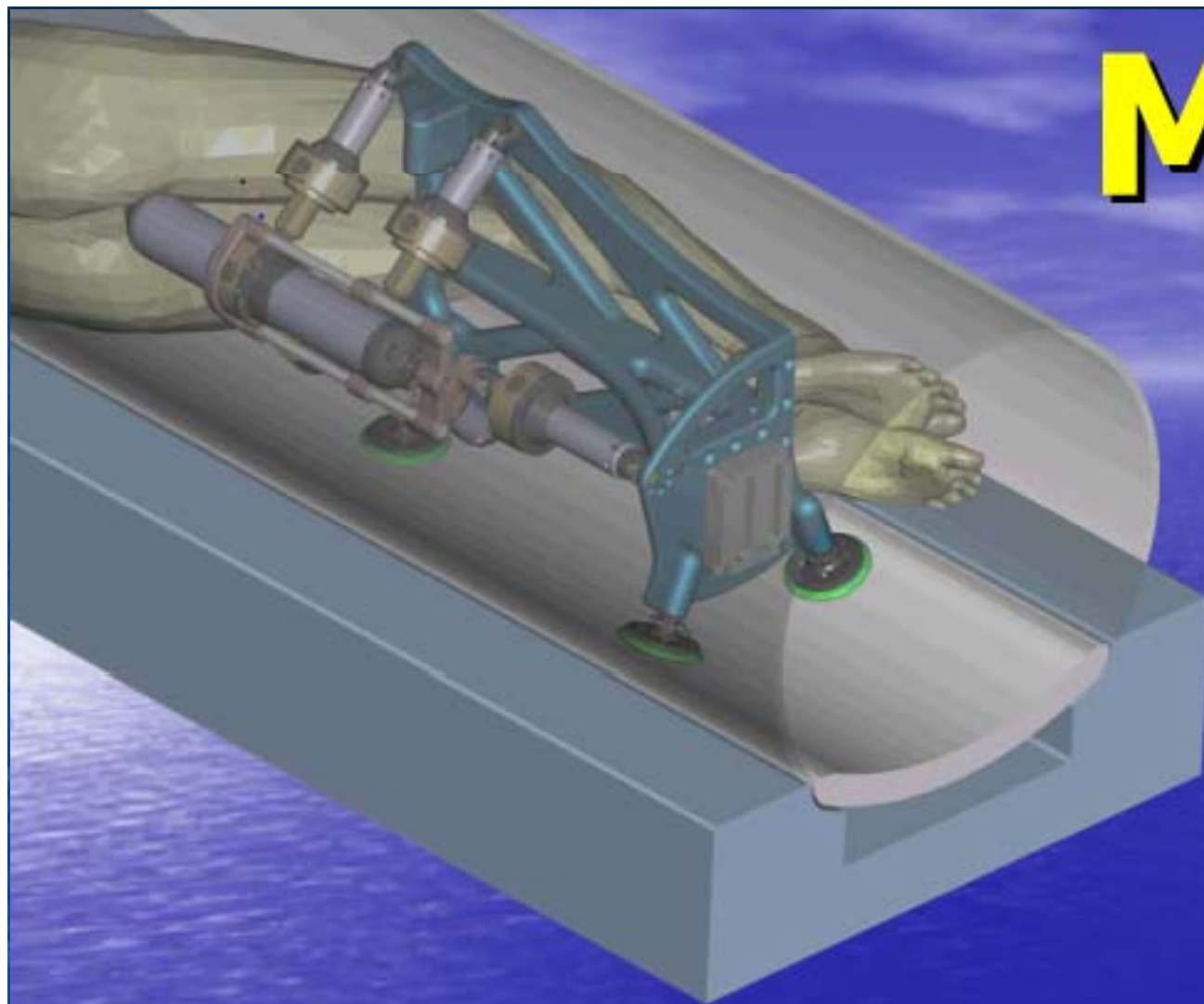
- Pacjenci z rakiem **niskiego ryzyka** winni być leczeni BT lub aktywnie obserwowani (WW)
- U pacjentów z rakiem, który może być leczony jedną metodą, **należy wybrać metodę o najmniejszym ryzyku powikłań, nawrotu przy najlepszej kontroli nowotworu.**
- Pacjenci z rakiem **wysokiego ryzyka** wymagają leczenia skojarzonego, u nich wzrost toksyczności lub powikłań może być usprawiedliwieniem dla zwiększenia opanowania (kontroli) nowotworu.

Roboty – przyszłość?

Cyfrowa brachyterapia



MrBot



Przezkruczowa implantacja igieł

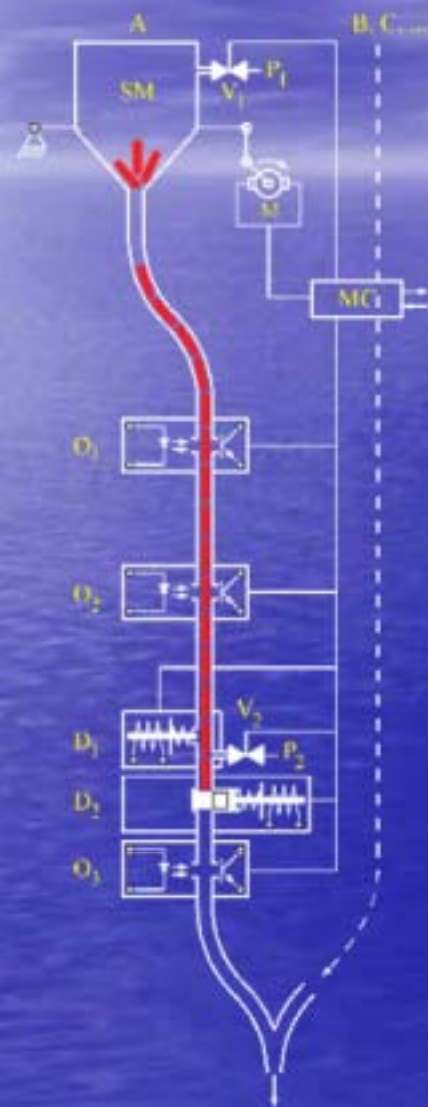
MrBot



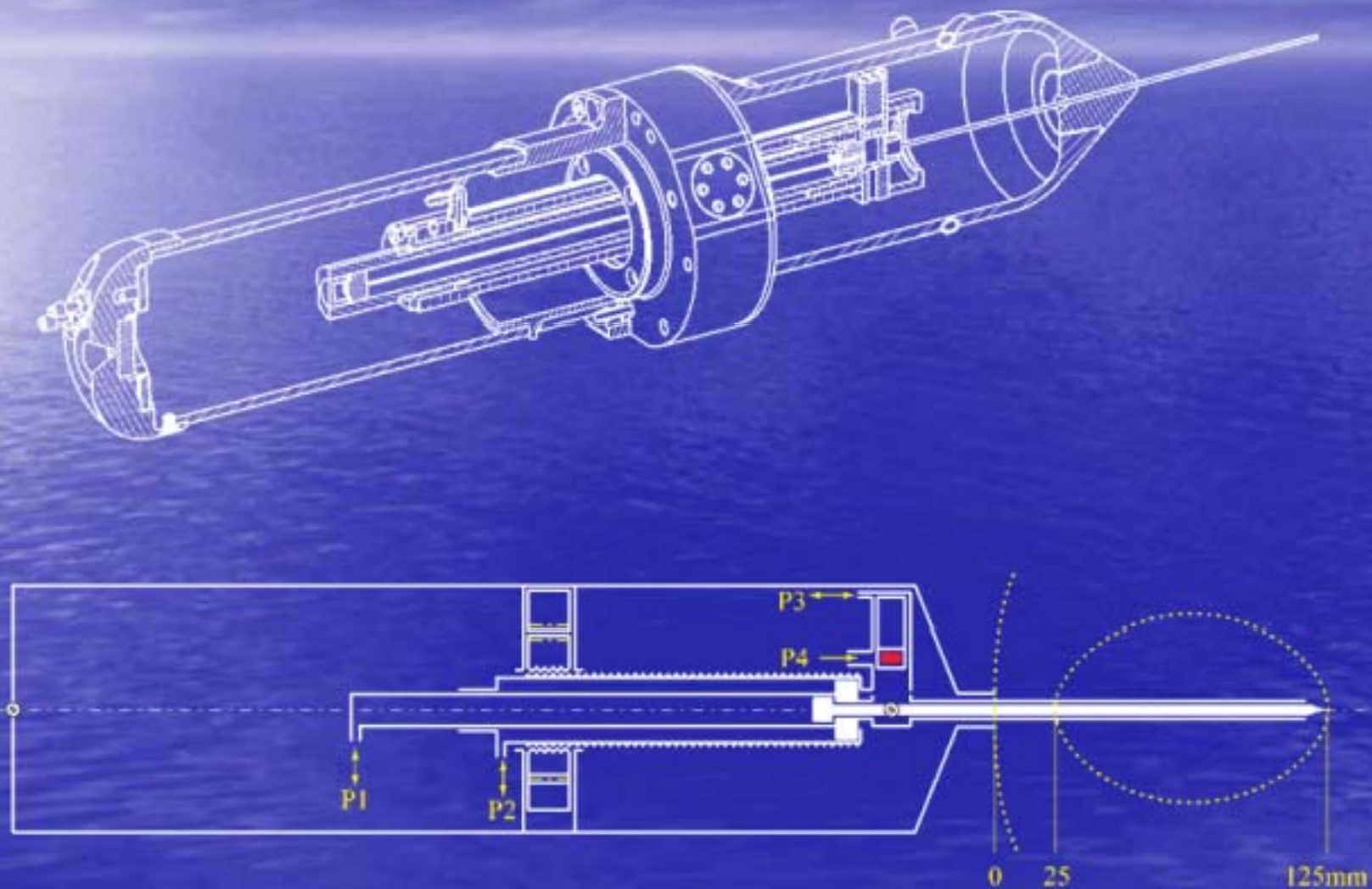




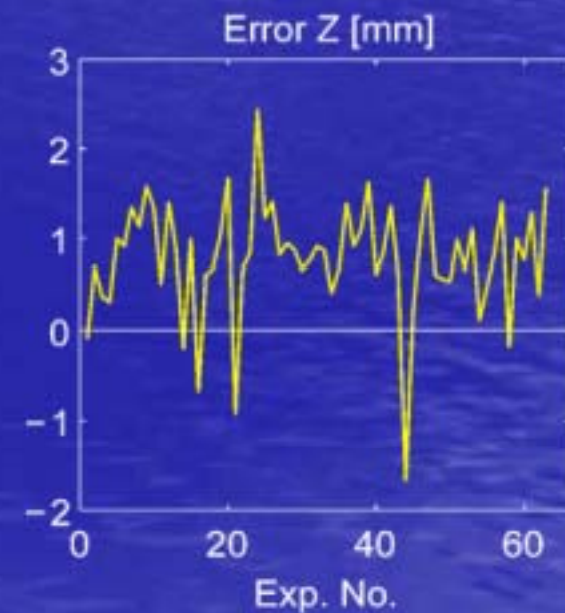
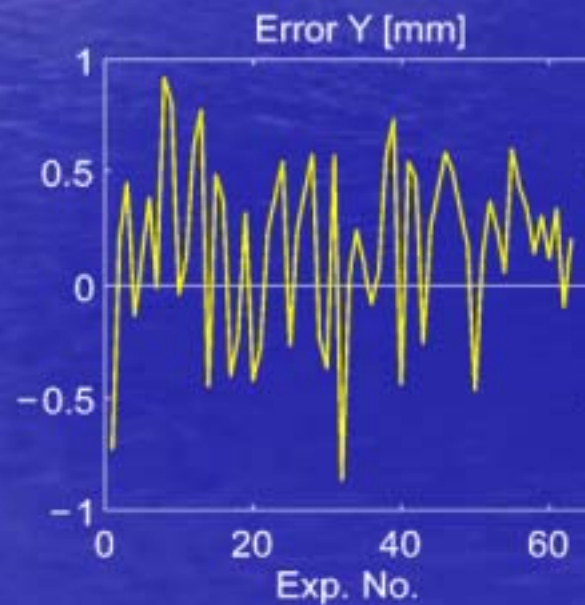
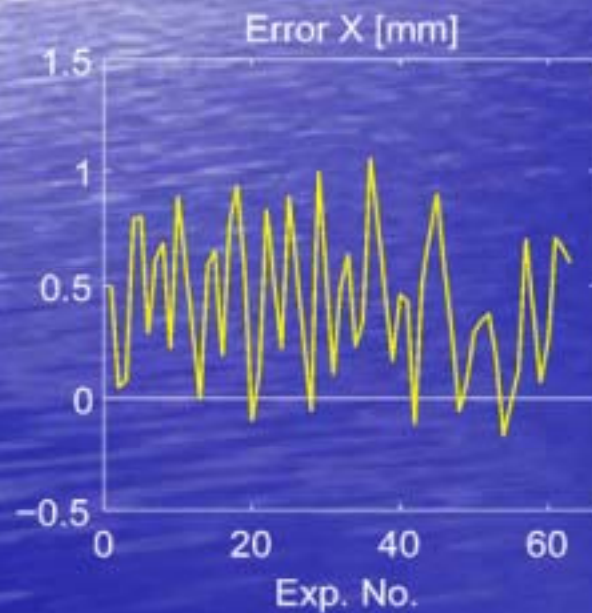
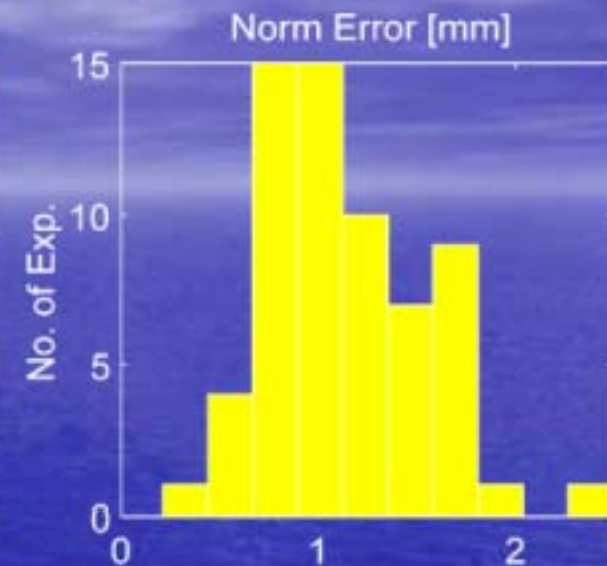
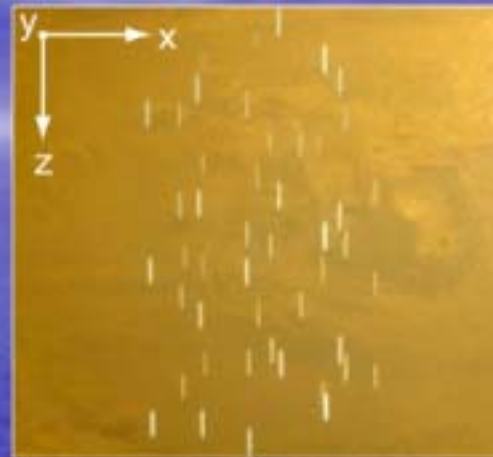
Dystrybutor implantów



„Wtryskiwacz” implantów



Średnia 1,145 mm, STD 0,41 mm



Implanty stałe – rak piersi

Jeden z pierwszych przykładów radioterapii raka piersi;
1908

Georges Alexandre Chicotot (19th/20th century); *Selfportrait*,
Musee de l'Assistance Publique, Paris, France; Breast cancer and
Art. Joop A. van Dongen

HOWOTWORZY Journal of Oncology • 2003 • volume 53, Number 1 • 52-57



Święta Agata pokazuje swoje piersi na tacy.



Cechy złośliwego guza w lewej piersi
Rembrandt van Rijn (1606-1669) *Bathseba*; Louvre, Paris, France;

Breast cancer and Art Joop A. van Dongen
NOWOTWORY Journal of Oncology • 2003 • volume 53, Number 1 • 52-57



Cechy złośliwego guza w lewej piersi
Jan Lys (1600-1657) *Vanitas*; Museum of Esztergom, Hungary;

Breast cancer and Art Joop A. van Dongen
NOWOTWORY Journal of Oncology • 2003 • volume 53, Number 1 • 52-57



Historia brachyterapii raka piersi

1. Pierwsze próby brachyterapii raka piersi przy pomocy aplikatora powierzchniowego lub implantu opisano w **1904** roku. W następnych latach odnotowano pojedyncze próby kontynuacji tego leczenia.

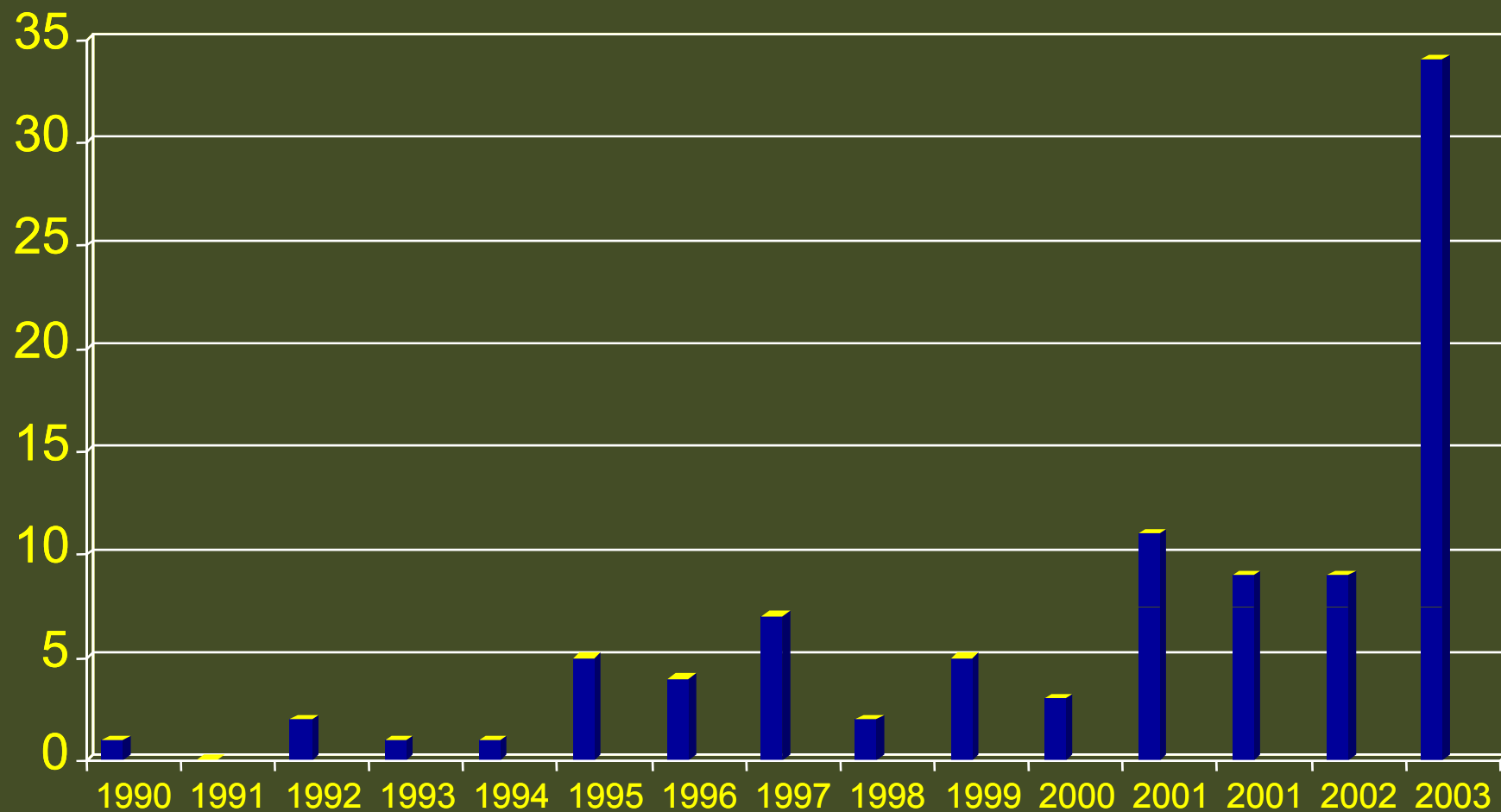
[Abbe R. Notes on the physiologic and therapeutic action of radium. Wash. Med. Ann. 1904;2:363±377.]

2. W latach **20-tych** stosowano ręcznie zakładane, śródtkankowe aplikatory w pojedynczych przypadkach.

3. **1934 – sztuczna promieniotwórczość** (Irena i Frederic Joliot-Curie) - rozwój telekobaltoterapii, nowoczesnej brachyterapii, medycyny nuklearnej, przemysłu nuklearnego cywilnego i wojskowego,
4. **1920 – 1955** – źródła radowe stosowane w ginekologii, przez chirurgów, patologów - brak technicznych możliwości obliczania dawki, niedoskonałe metody dozymetrii – wyniki leczenia dalekie od oczekiwań,
5. **1953** – podstawy „**afterloadingu**” (Haenschke i Hilaris), źródła o wysokiej mocy dawki, komputeryzacja,
6. **1956** – odkrycie **Irydu-192** – Haenschke,

7. - Wykrycie nowych izotopów promieniotwórczych,
 - rozwój technik „afterloadingu”,
 - doskonalenie systemów komputerowych,
 - znaczne zmniejszenie narażenia personelu na promieniowanie
8. **Renesans brachyterapii w latach 70-tych, 80-tych**, kiedy to nastąpił szybki wzrost liczby leczonych chorych oraz rozszerzenie wskazań do brachyterapii nowotworów złośliwych i innych chorób.
9. Wprowadzanie do leczenia kolejnych generacji aparatów do brachyterapii opartych o systemy „afterloadingu”:
 - 1964 - Cathetron (Co-60),
 - 1964 - Gammamed I (Iryd-192), II (1976),
 - 1979 - Gammamed [High Dose Rate],
 - 1983 - Gammamed III - 12 kanałów,
 - 1991 - Gammamed 12i [Pulsed Dose Rate]
 - 2006 – Microselectron HDR/PDR – 30 kanałów

Liczba publikacji nt. brachyterapii raka piersi



Wskazania do brachyterapii

1. Jako element leczenia skojarzonego z teleradioterapią, po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym (kwadrantektomia, tumorektomia).

guz T1 – T2 N0, średnica < 30 mm,
w kwadrantach górnych zewnętrznych i dużych piersiach
- < 50 mm.

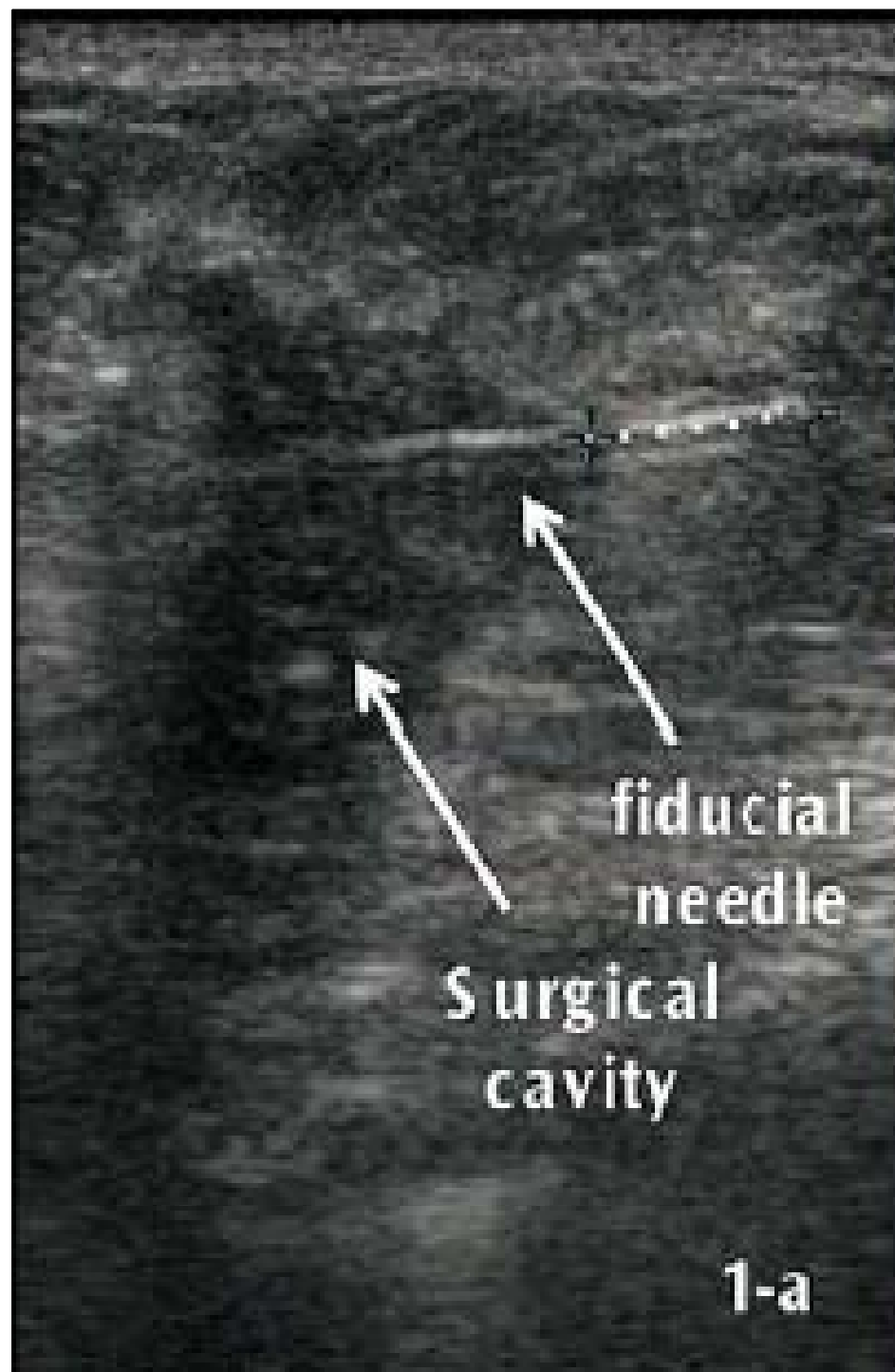
Wskazania do brachyterapii

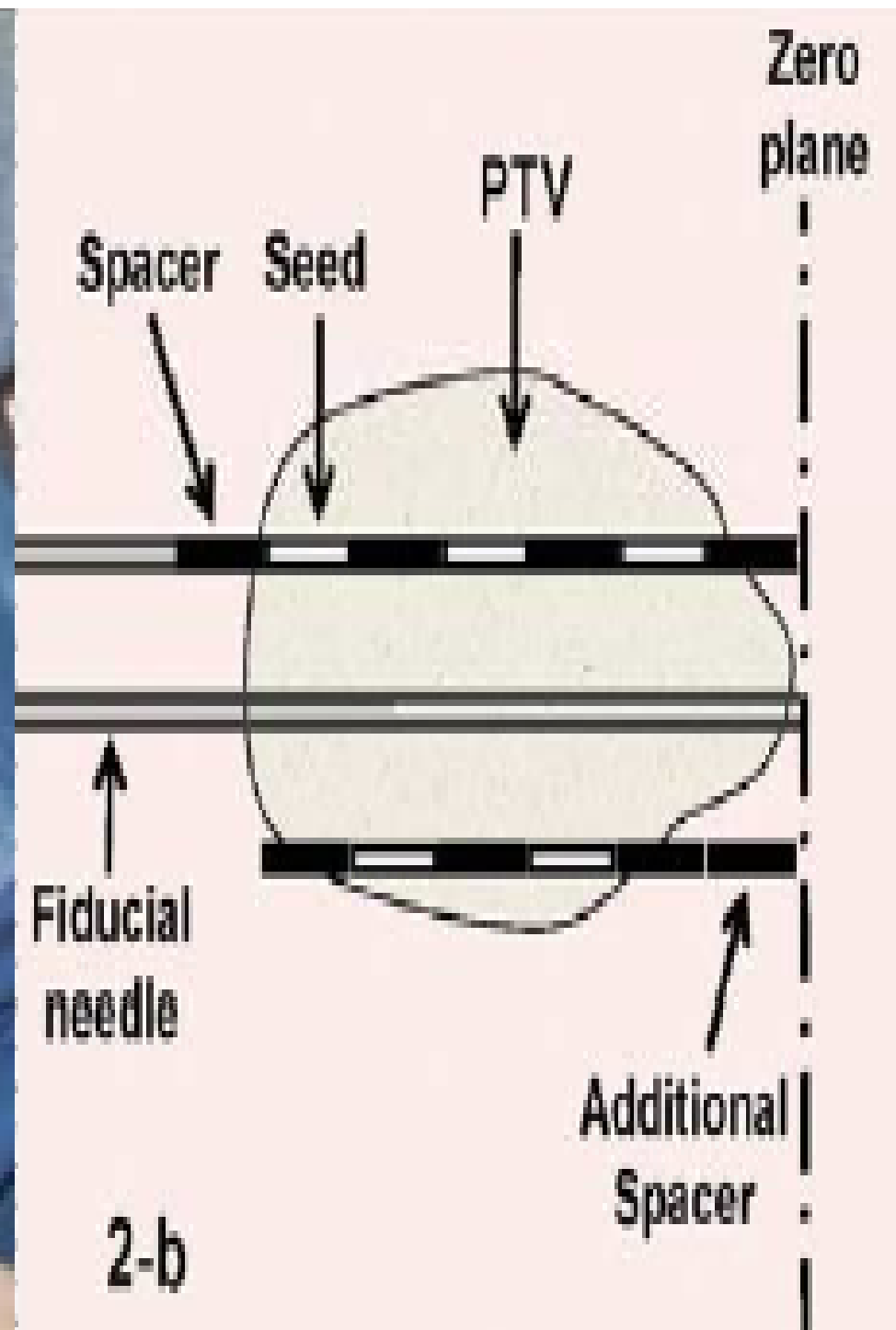
2. Samodzielne leczenie uzupełniające po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym (Partial Breast Irradiation (PBI), Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI)).

- n W przypadkach małych guzów z grupy niskiego ryzyka – T1, niektóre T2N0, szereg badań klinicznych.

Wskazania Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii (ABS) i Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Piersi (ASBS) dotyczące kwalifikacji do samodzielnego napromieniania raka piersi (PBI, Partial Breast Irradiation)

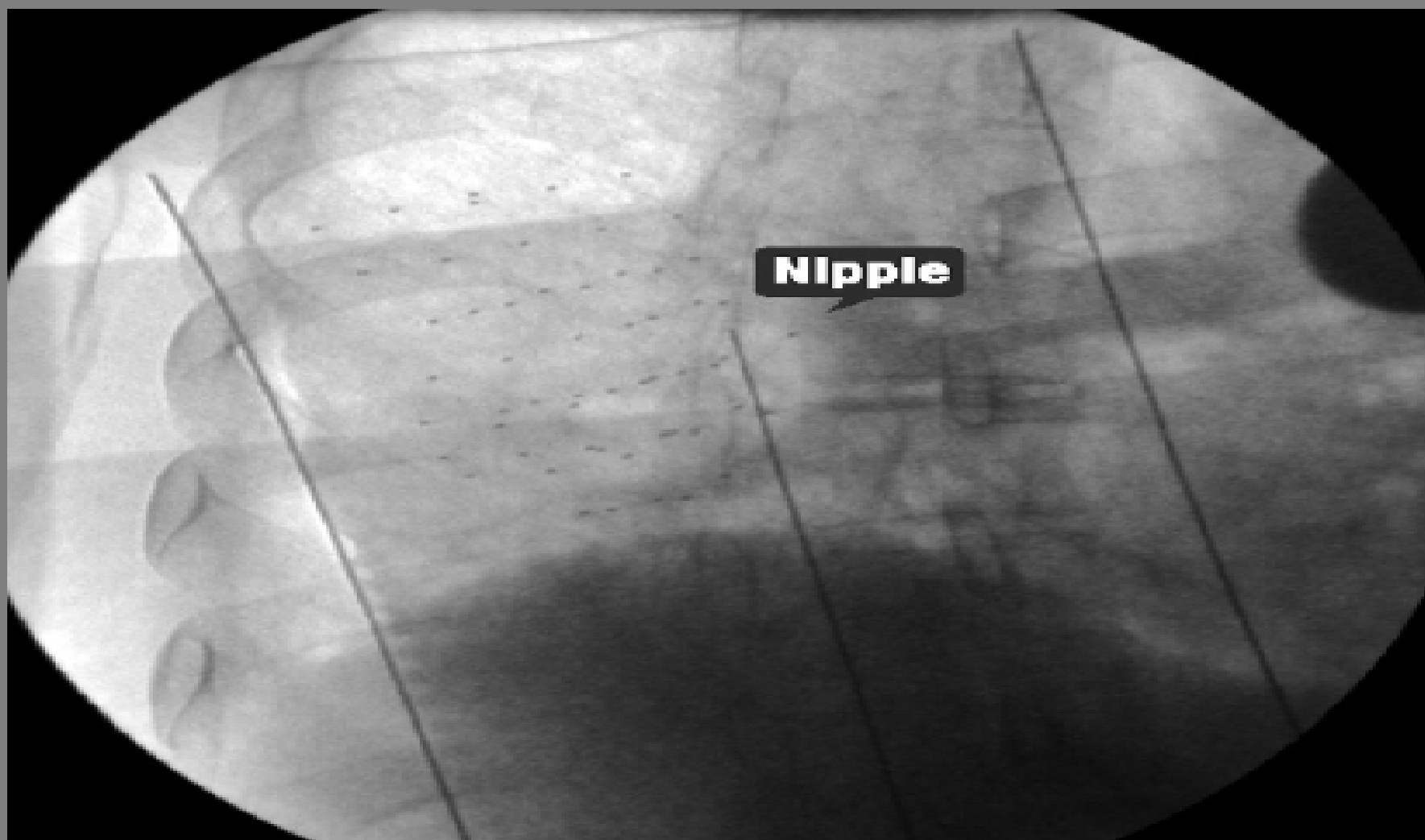
Czynniki kliniczne	Wskazania ABS	Wskazania ASBS
Wiek	45 lat	50 lat
Histologia	pojedyncze ognisko, rak przewodowy inwazyjny	rak przewodowy inwazyjny lub DCIS
Wielkość guza	3 cm	2 cm
Margines chirurgiczny	ujemne marginesy chirurgiczne	ujemne marginesy chirurgiczne do najwyżej 2 mm
Węzły chłonne	N0	N0



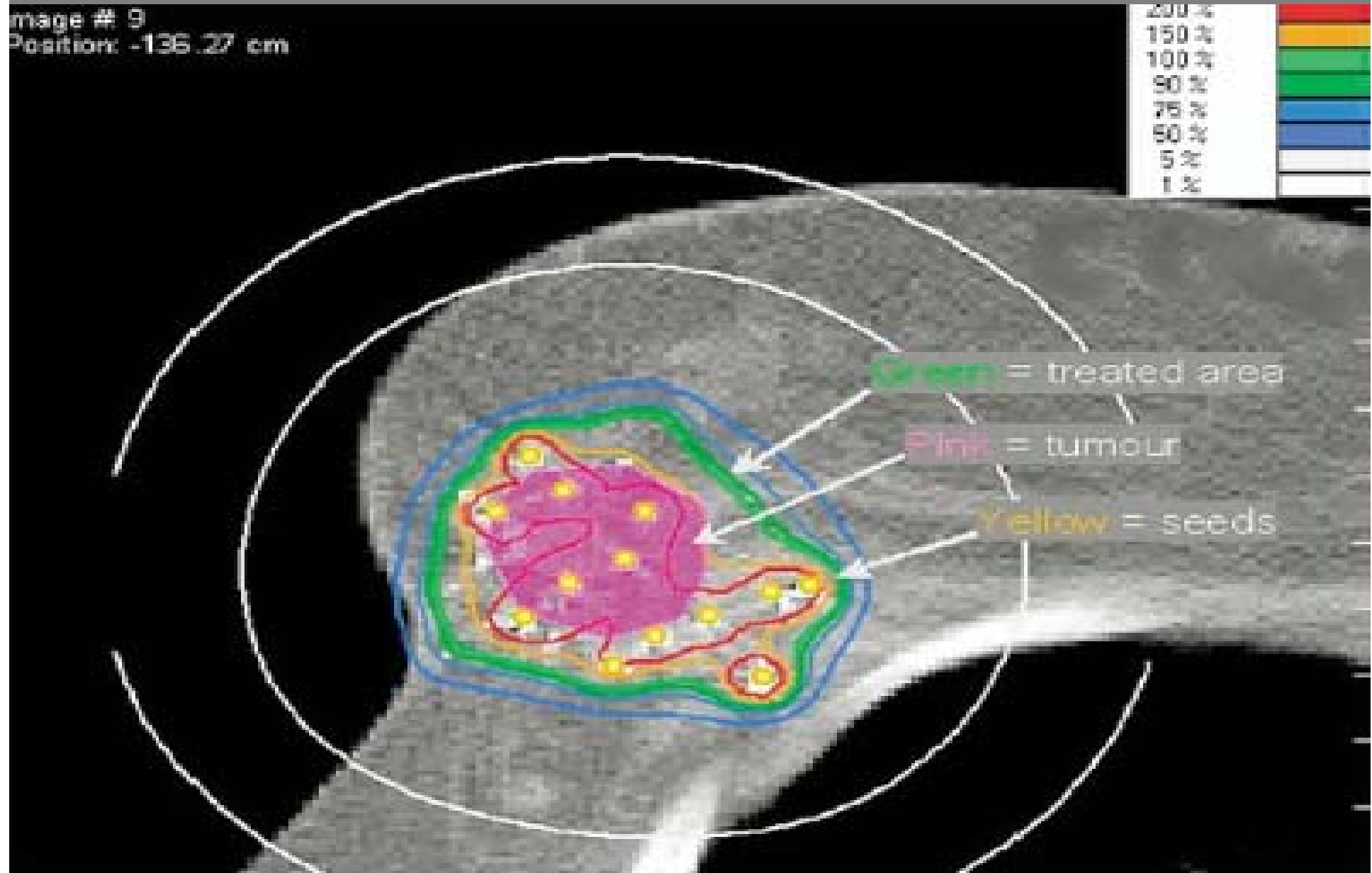


Zdjęcie po implantacji izotopów promieniotwórczych. Dwie zewnętrzne linie to granice piersi, centralna linia określa położenie brodawki.

Guz był umiejscowiony między górnym i dolnym zewnętrznym kwadrantem prawej piersi.



Plan leczenia – rozkład izodoz z zaznaczeniem obszaru guza, PTV oraz położenia izotopów



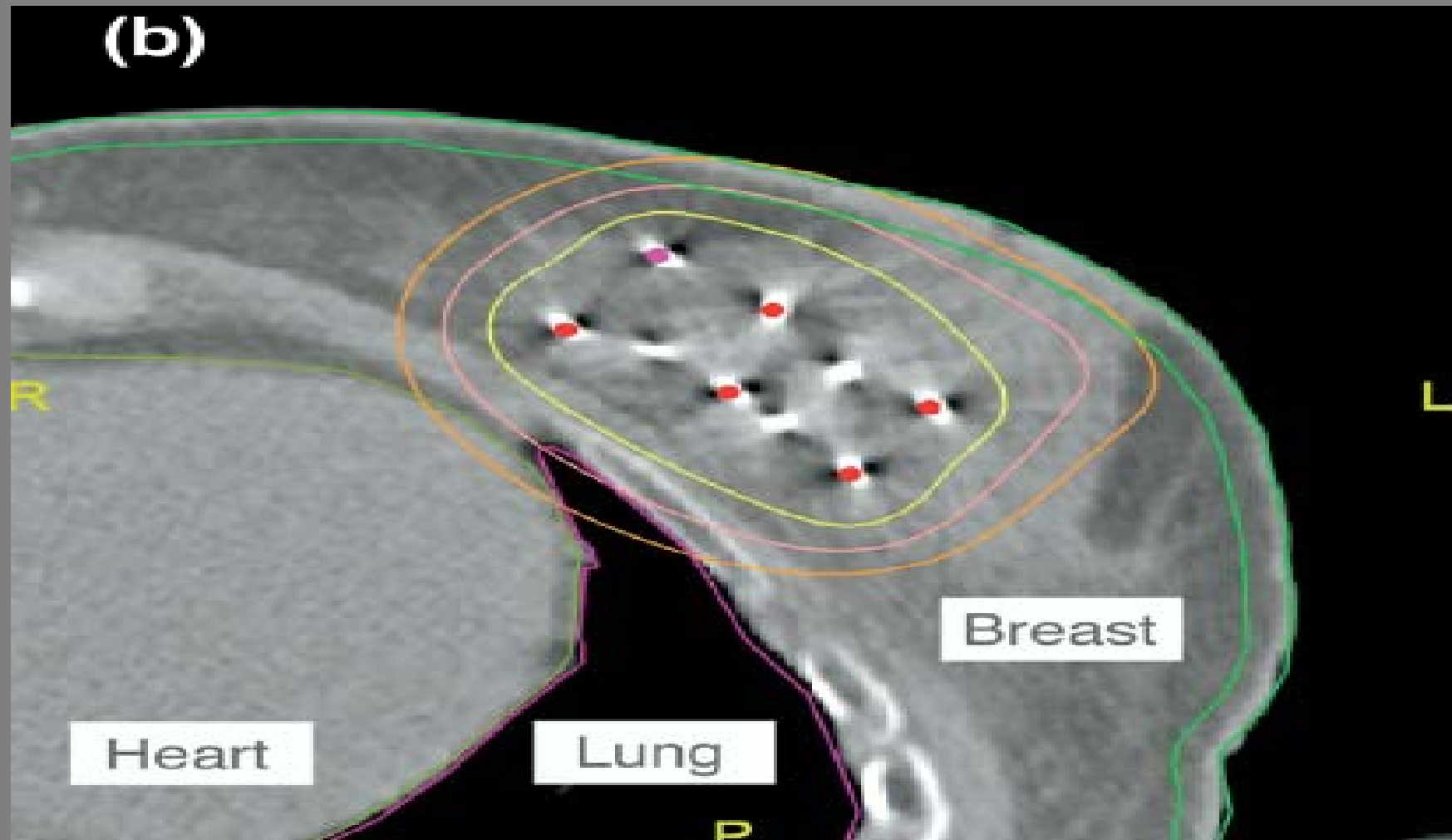
Dozymetria – post-planning

Skóra – kolor jasnozielony, **płuco** – kolor różowy, **serce** – kolor ciemnozielony.

Czerwone punkty – pozycja izotopów w tej płaszczyźnie. **Żółta linia** obrazuje izodozę leczącą 50 Gy. **Jasnoróżowa izodoza** obrazuje dawkę 30 Gy;

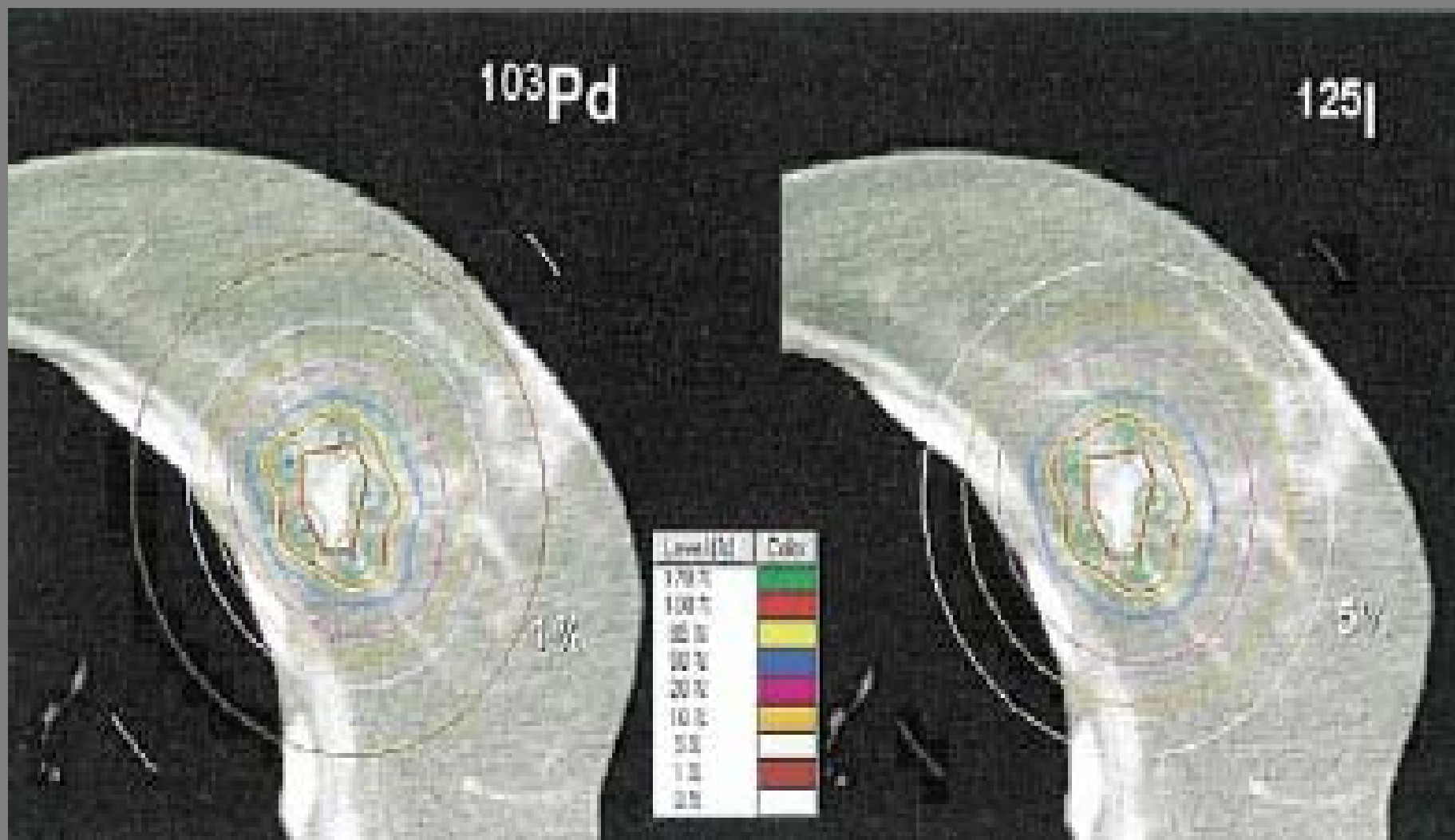
jasnopomarańczowa – dawkę 20 Gy.

Widoczne ograniczenie (dobra ochrona) dawki w obrębie skóry, serca, i płuca.



Przykład zastosowania dwóch różnych izotopów implantowanych do łoża guza. Taka sama liczba izotopów w obu przypadkach, taka sama aktywność nominalna. Plan leczenia przygotowano zakładając takie same objęcie PTV izodozą leczącą. **Izodoza 1% znajduje się tuż poniżej skóry dla Pd-103, dla izotopu I-125 odpowiada to izodozie 5%.**

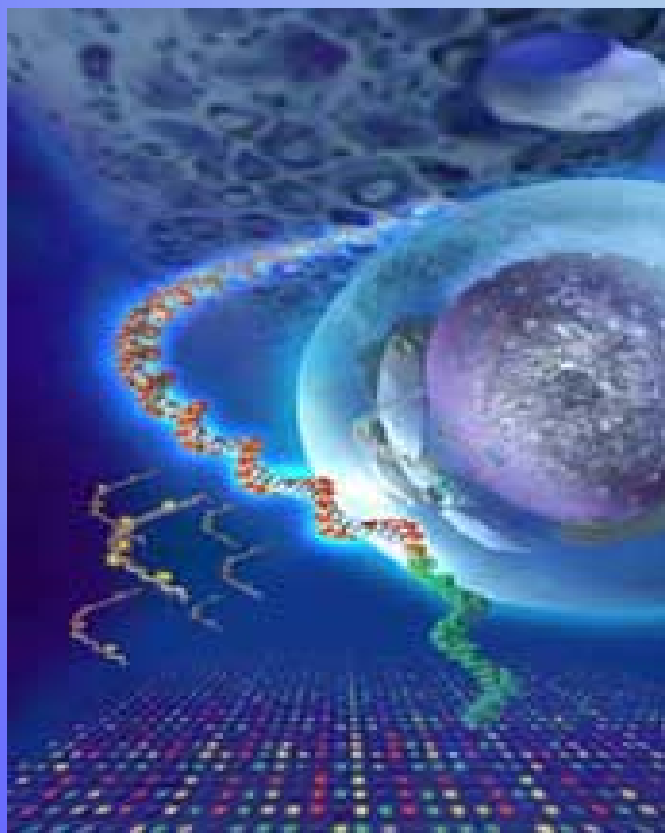
B. KELLER *et al.* 103Pd vs. 125I for a breast permanent seed implant.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 62, No. 2, pp. 358-365, 2005



Implanty stałe w leczeniu raka piersi – pierwsze doniesienia

Autor	Liczba chorych	Izotop (implant stały)	Cel pracy	Kwalifikacja chorych	Wnioski
Pignol i wsp. (IJRBP, 2006;64)	16	Pd-103	Samodzielna BT po BCS	Guz $\leq$ 3mc, Margines $\geq$ 2 mm, Brak ca „in situ”, Naczynia limfatyczne (-), węzły chłonne (-).	LC 100%, 46% odczyn I st. wg skali CTC, dobra tolerancja leczenia
Jansen i wsp. (IJRBP, 2007,67)	15	I-125	„Boost” po EBRT – chore z ryzykiem wznowy miejscowej	Margines nieznany lub $<$ 2 mm, G3, T1-2 N0-1.	Może być zalecana u chorych wymagających szczególnej ochrony OAR, np. po kardiotoksycznej chemioterapii
Keller i wsp. (IJRBP, 2005; 62)		Pd-103 vs I-125	Badanie ekspozycji i dawki efektywnej w otoczeniu chorej		Pd-103 – mniejsza dawka dla otoczenia

Implanty stałe – rak wątroby, trzustki,



Wątroba

1. Tolerancja całej wątroby na radioterapię nie przekracza 25-30 Gy
2. Brachyterapia – leczenie umożliwiające podanie wysokiej dawki na ograniczonym obszarze.
3. Ograniczenie:
 - a. trudność techniczna implantacji aplikatorów i implantów,
 - b. ryzyko krwotoku,
 - c. ryzyko zakażenia.
4. **Próba kliniczne:** guzy, przerzuty do wątroby, guzy trzustki
- implanty stałe (**I-125, Yttrium-90, P-32, Pd-103**).

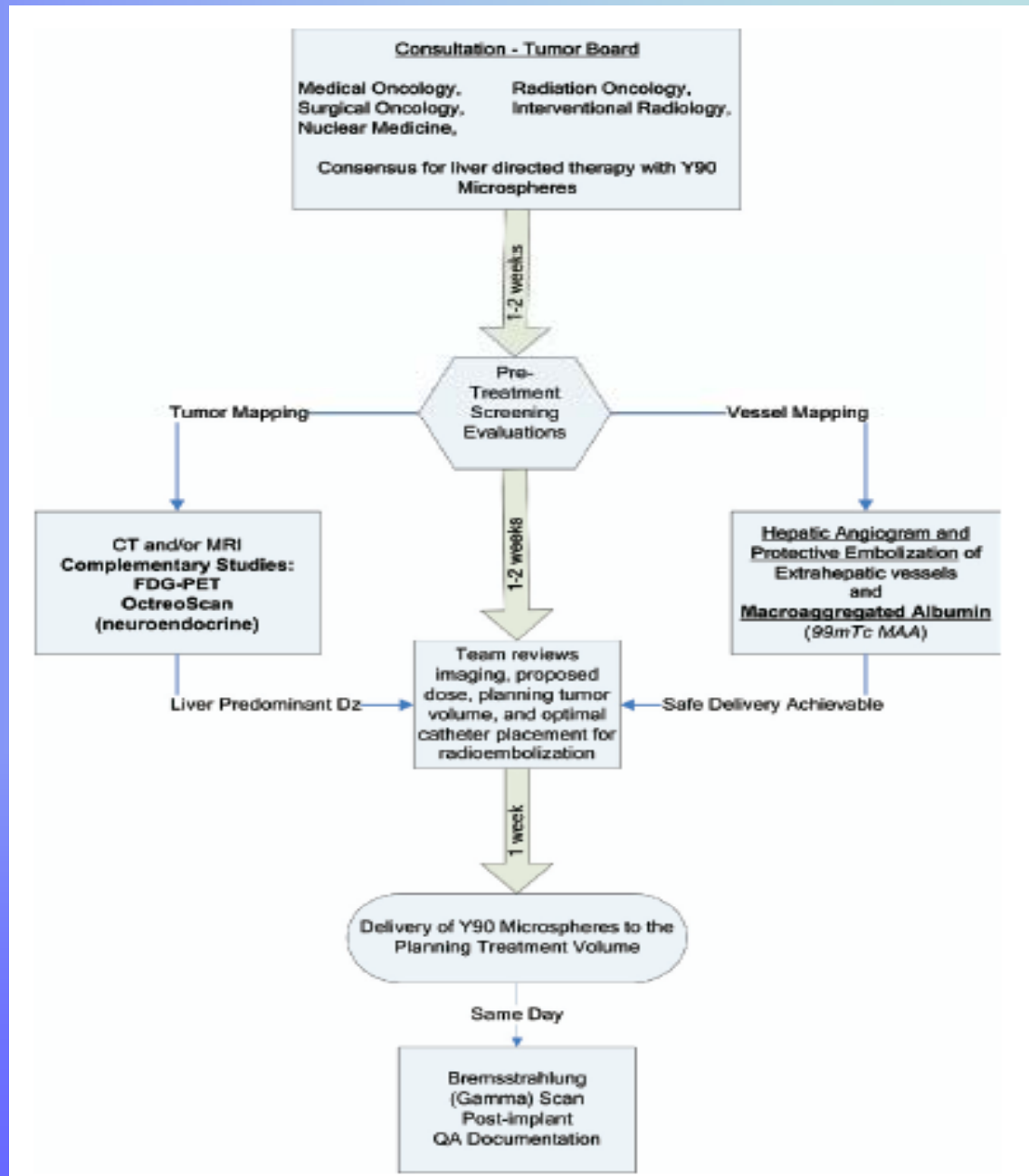
Wyniki – wątroba

Autor	Typ nowotworu	Opis chorych	Izotop	Wyniki	Powikłania, bezpieczeństwo
Goh Soon-Whatt A et al. (IJORB 2007)	Rak wątrobowo-komórkowy, nieoperacyjny	N=8	P-32 - microparticles (BrachySil) droga przezskórna	(3 msc) CR - 2/8 PR - 2/8 NR - 3/8 Progr - 1/8	Ból w msc iniekcji, ból podżebrza, nudności, wzrost prób wątrobowych
Kennedy A et al. (IJORB 2007)	Rak wątrobowo-komórkowy, nieoperacyjny	N=14	Y-90, microsperhies	Ustalenie rekomendacji – algorytm leczenia	Żołądkowo – jelitowe, ogólne, ze strony wątroby
Chen Z-N et al. (IJORB 2006)	Rak wątrobowo-komórkowy, nieoperacyjny	N=106, trial I i II fazy	I-131 – Metuximab + p-ciało monoklonalne	21-msc SR – 44,5%, PR – 6 (8,2%) MinorR – 14 (19,2%) NR – 43 (58,9%)	Bez powikłań niebezpiecznych dla życia
Nag S et al. (IJORB 2006)	Rak wątrobowo-komórkowy, nieoperacyjny, przerzuty	N=64	I-131 (160 Gy), śródoperacyjnie	Średni okres obserwacji – 13,2 lat. LC (5 lat) – 22%, OS (3 lata) – 23%	Metoda bezpieczna, dobra alternatywa w tych przypadkach
Raoul J-L et al. (IJORB 2006)	Rak wątrobowo-komórkowy, nieoperacyjny	N=41	I-131 (Lipiodol) (dotęmiczo) + cisplatyna (75 mg)	OS (2 lata) – 48%	Stopień 3-4 – 14 (krew, ogólne),

Wyniki – trzustka

Autor	Typ nowotworu	Opis chorych	Izotop	Wyniki	
Order SE et al. (IJORB 2006)	Rak trzustki, nieoperacyjny	N=47	P-32 - microparticles	Średni czas przeżycia – 12 msc, w przypadku z przerzutami – 6,9 msc	
Syed AM et al. (Cancer 1983)	Rak trzustki, nieoperacyjny, -Bypass, EBRT i BT	N=18	I-125	Efekt paliatywny (ból, żółtaczka, nudności) – dobry Średnia przeżycia – 14 msc	
Goertz Sr et al. (Clin Oncol 1990)	1. I grupa – BT i EBRT	N=11	I-125	1. Średnia przeżycia – 8 msc	1. LC – 73%
	2. II grupa – EBRT	N=8		2. 5 msc	2. 25%
	3. III grupa – S radykalna	N=23		3. 7.5 msc	3. 48%
					1 i 3 grupa – podobne wyniki
Raben A et al. (IJORB 1996)	Rak trzustki, nieoperacyjny	N=11, w tym: + 5 EBRT	Pd-103	Średni czas przeżycia – 6.9 msc LC – 5/11 (45%)	Brak poprawy wyników w porównaniu z innymi metodami paliatywnymi
		+ 7 Chtch		Powikłania: 4/11 (36%) – ostre (obturacyja dwunastnicy, owrzodzenie, sepsa)	

Algorytm brachyterapii przy pomocy mikrosfer Yttrium-90



Opublikowane wyniki zastosowania **Yttrium-90** w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

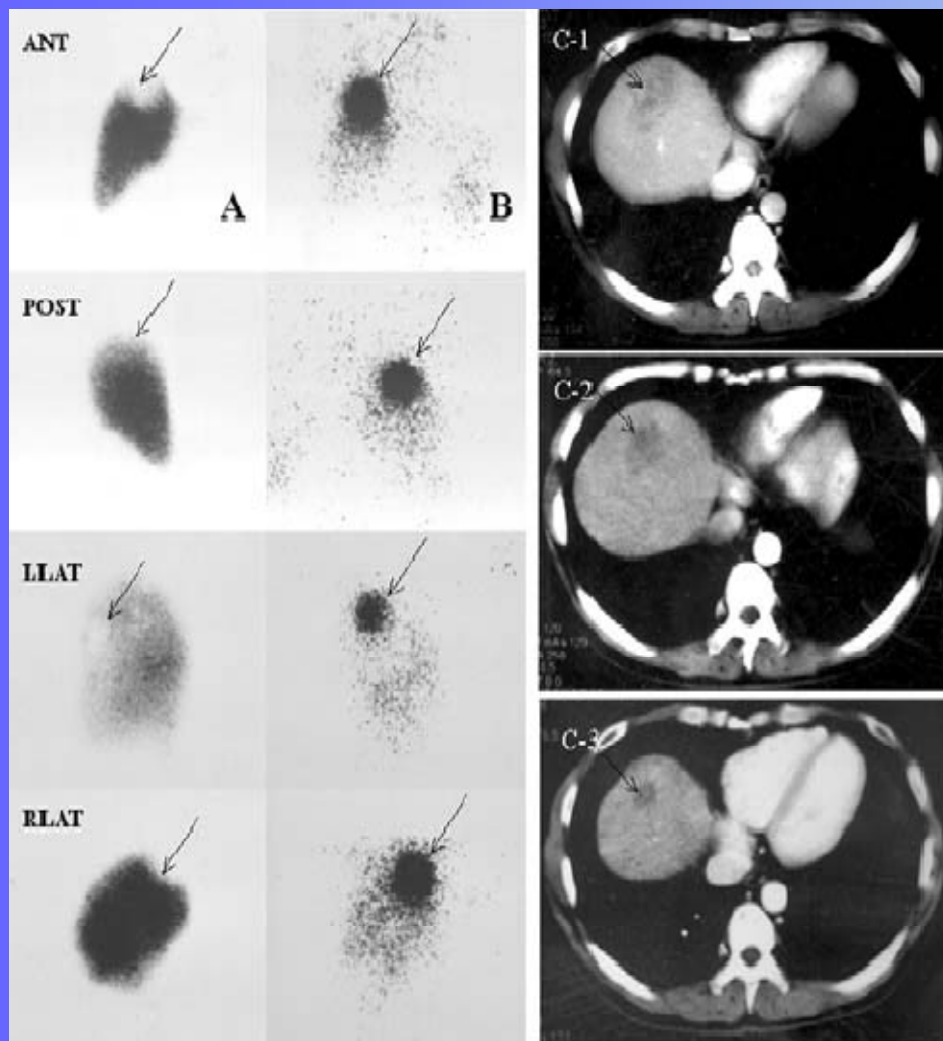
First author, year (reference)	No. of patients	Treatment group	Sphere	No. of centers	Toxicity system
Salem, 2005 (13)	43	First line	Glass	1	CTC version 3.0*
Goin, 2005 (35)	121	First line	Glass	5	SWOG
Geschwind, 2004 (29)	80	First line	Glass	4	SWOG
Carr, 2004 (27)	65	First line	Glass	1	N/A
Dancey, 2000 (28)	22	First line	Glass	1	N/A
Lim, 1998 (17)	71	First line	Resin	1	N/A

Abbreviations: SWOG = Southwest Oncology Group; N/A = not available.

* Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0; <http://ctep.cancer.gov>; published December 12, 2003.

Immunoscintygrafia i skany TK raka wątrobowokomórkowego (HCC) – prawy płąt wątroby

Chen Z-N et al. (IJORB 2006)



(A) Defect in the upper region of the right lobe of the liver (*arrow*) in ^{99m}Tc -sodium phytate-colloid scan.

(B) Hot region of HCC (*arrow*) in SPECT 7 days after treatment.

(C) CT scan results of the same patient:

(C-1) pretreatment assessment (5.8 4.5 cm, *arrow*);

(C-2) 1 month after the first administration (4.5 3.5 cm, *arrow*);

(C-3) partial response (4 3.2 cm, *arrow*) 1 month after the second administration.

ANT anterior;
POST posterior;
LLAT left lateral;
RLAT right lateral.

Raoul J-L et al. (IJORB 2006)

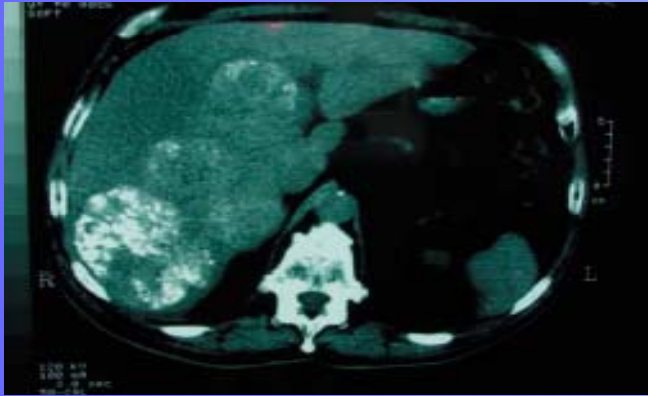


Fig. 1. Computed tomography scan 7 days after first intra-arterial injection of ^{131}I -lipiodol associated with intravenous infusion of cisplatin for multinodular hepatocellular carcinoma in 69-year-old man. Lipiodol moderately retained in three large tumors.



Fig. 2. Computed tomography scan performed 7 days after first combined treatment showing huge (diameter 12 cm) uniodular tumor complicating alcoholic cirrhosis in 62-year-old man, with good retention of lipiodol within tumor.

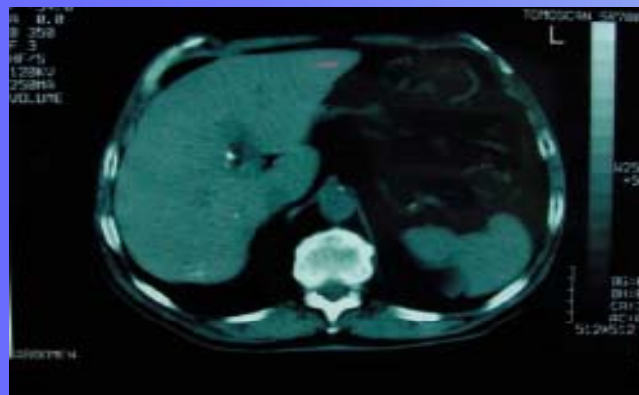


Fig. 3. Computed tomography (CT) scan of same patient from Fig. 1, 25 months after first CT scan showing major response was normalization of -fetoprotein level (from 573 to 5 ng/mL). He had received three combined treatments.

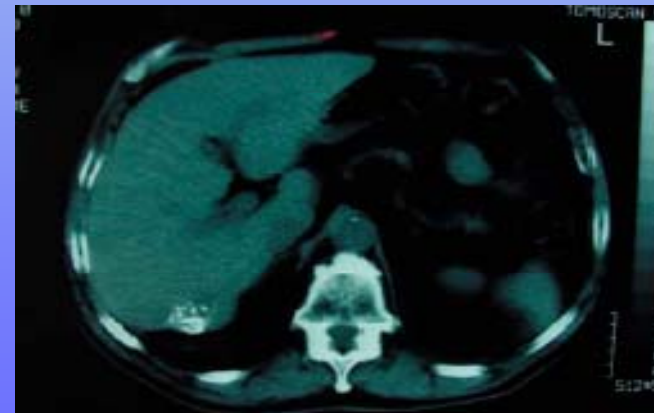
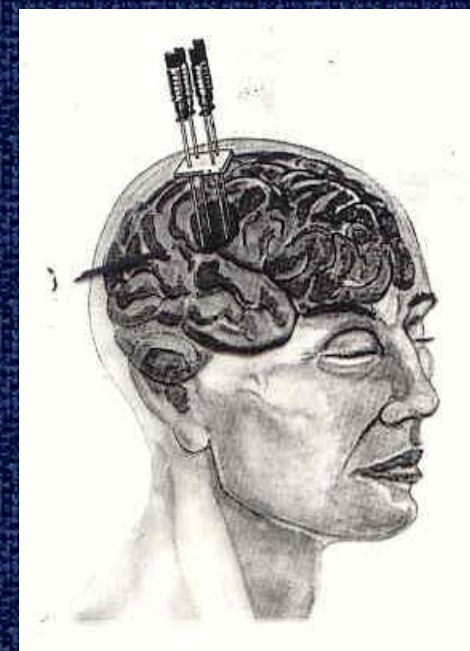


Fig. 4. Computed tomography (CT) scan of same patient from Fig. 3, 30 months after first CT scan showing normalization of -fetoprotein level as major tumor response after four combined treatments.

Implanty stałe – nowotwory OUN



Techniki brachyterapii:

1. Implanty czasowe – HDR, PDR (glejaki pierwotne, wznowy)

2. Implanty stałe – 125-I
(wznowy po resekcji)

3. Gliasite – 125-I (roztwór)
(glejaki pierwotne po resekcji)

Techniki brachyterapii:

Nowe techniki:

4. Stereotaktyczna HDR (S + EBRT + HDR (2 x 3 Gy/d przez 5 dni) - glejaki pierwotne po resekcji
(Chang, J Neurooncol 2003)

5. Monoklonalne p-ciała + **131-I** (glejaki pierwotne po resekcji)
(białko **Tenascin**, obecne w komórkach guza, brak w zdrowych,
S + **131-I** + EBRT + Chtch/1 rok)
(Reardon, J Clin Oncol 2002)

6. Dural Plaque BT – **192-Ir, 90-Yttrium** (Conformal
EBRT/IMRT, protons, S) (guzy rdzenia kręgowego (mięsaki)
– rdzenia, tkanek miękkich, guzy nadoponowe).
(DeLaney, IJORB 2003)

7. **125-I** w przerzutach do rdzenia kręgowego – po resekcji
(Rogers, IJORB 2002)

Cele brachyterapii

1. **Glejaki mózgu – niepowodzenia – wznowy miejscowe.**
2. **~ 90% wznów - do 2 cm wokół ogniska pierwotnego.**
3. **Odsetek wyleczalności miejscowej ~ proporcjonalny do dawki EBRT ogniska pierwotnego.**
4. **> 60 Gy ↑ wzrasta znacząco odsetek powikłań – martwicy.**
5. **60 Gy → wysoki odsetek wznów miejscowych.**

Celem brachyterapii jest podanie wysokiej dawki napromieniania w obszarze poprzednio leczonym metodą EBRT wykorzystując korzystne fizyczne właściwości rozkładu dawki.

Wskazania do brachyterapii

1. leczenie **wznów po teleradioterapii, chirurgii,**
2. leczenie **pierwotnych guzów nieoperacyjnych,**
- 2.1. leczenie **wysokozróżnicowanych gwiaździaków i skąpodrzewiaków jako postępowanie alternatywne do leczenia chirurgicznego** (do brachyterapii 125-I kwalifikuje się chorych ze zmianami dobrze ograniczonymi, o maksymalnej średnicy 5–6 cm, położonymi nadnamiotowo, nieprzekraczającymi linii środkowej).
3. leczenie **pojedynczych przerzutów** w wybranych indywidualnych przypadkach (dobry stan ogólny, niezaawansowany miejscowo nowotwór, brak innych przerzutów, histologicznie – rak o wysokim stopniu dojrzałości).

Lokalizacja zmian:

płat czołowy, skroniowy, ciemieniowy, potyliczny

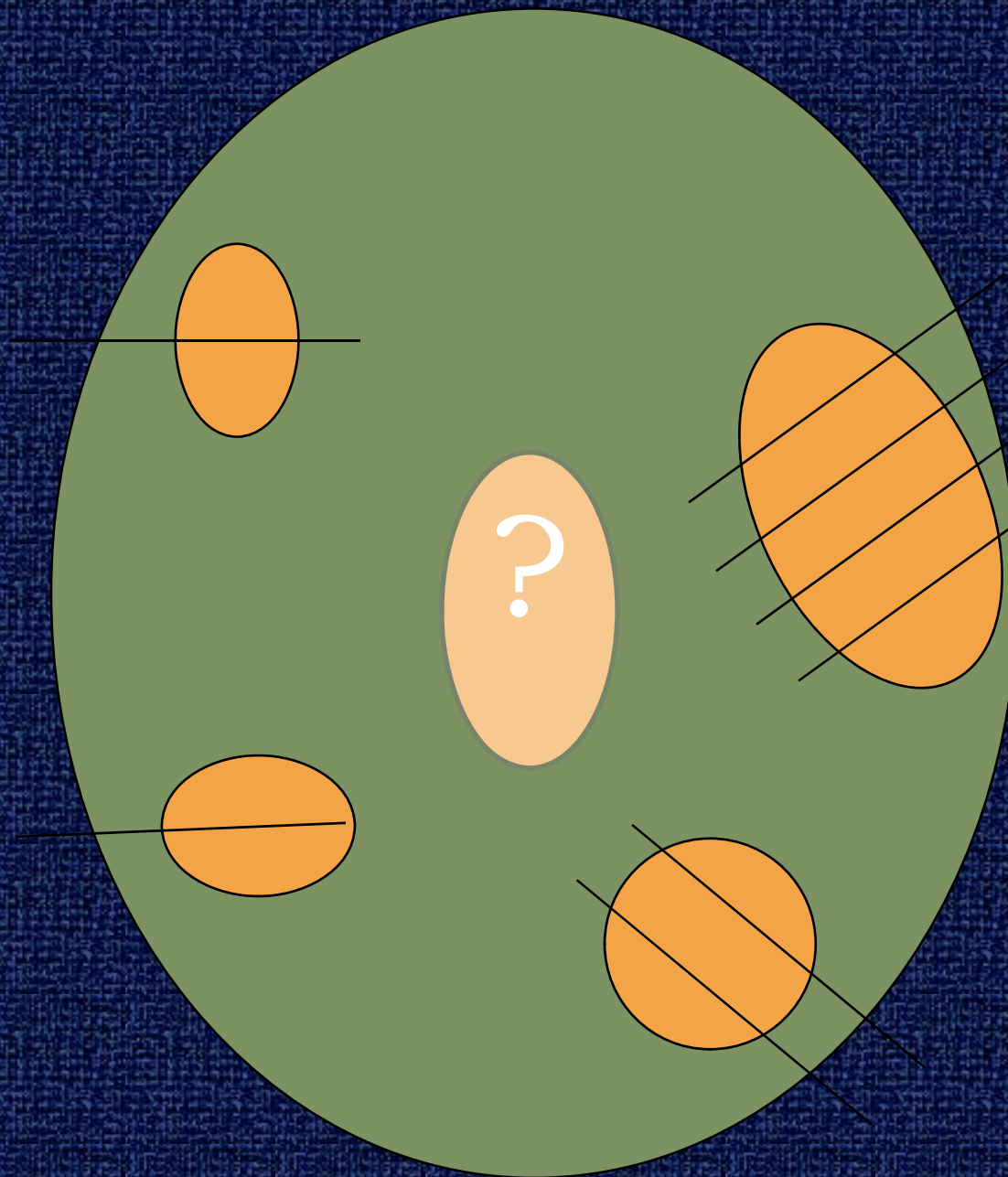
Kryteria szczegółowe

1. guzy o średnicy poniżej 5–6 cm,
2. objętości $< 125 \text{ cm}^3$,
3. położone nadnamiotowo,
4. nieprzekraczające linii pośrodkowej,
5. nienaciekające struktur głębokich, ciała modelowatego, pnia, rdzenia przedłużonego czy mózdzku.

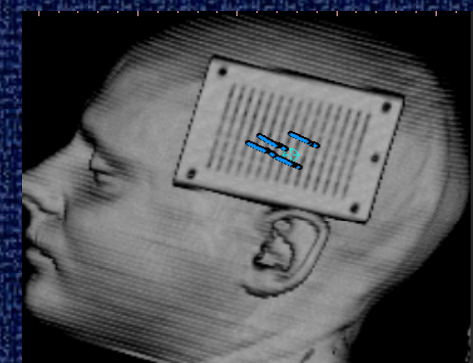
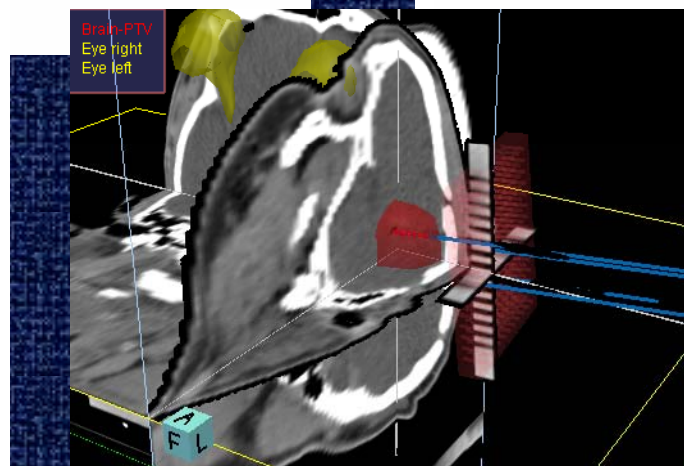
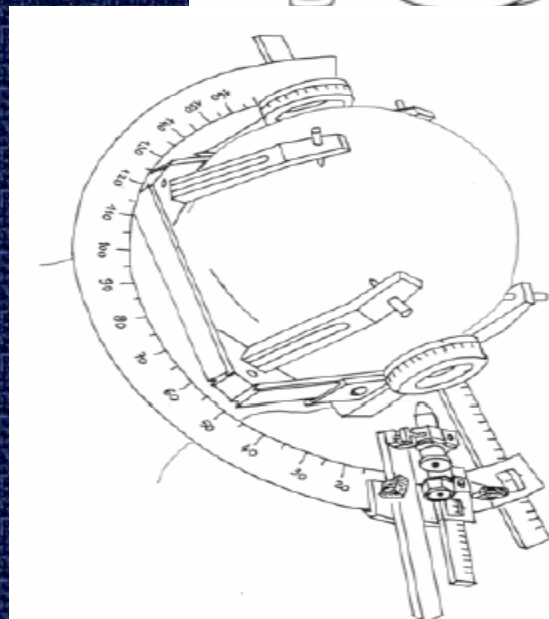
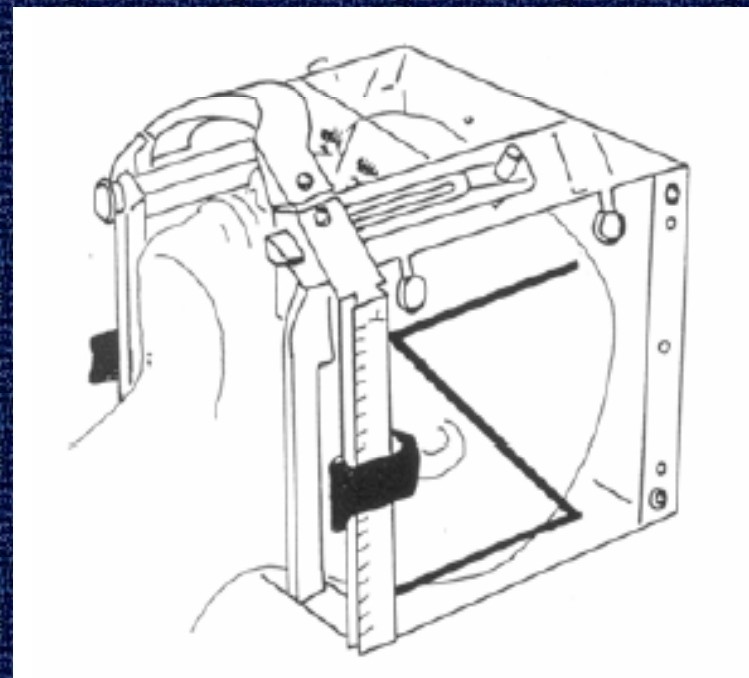
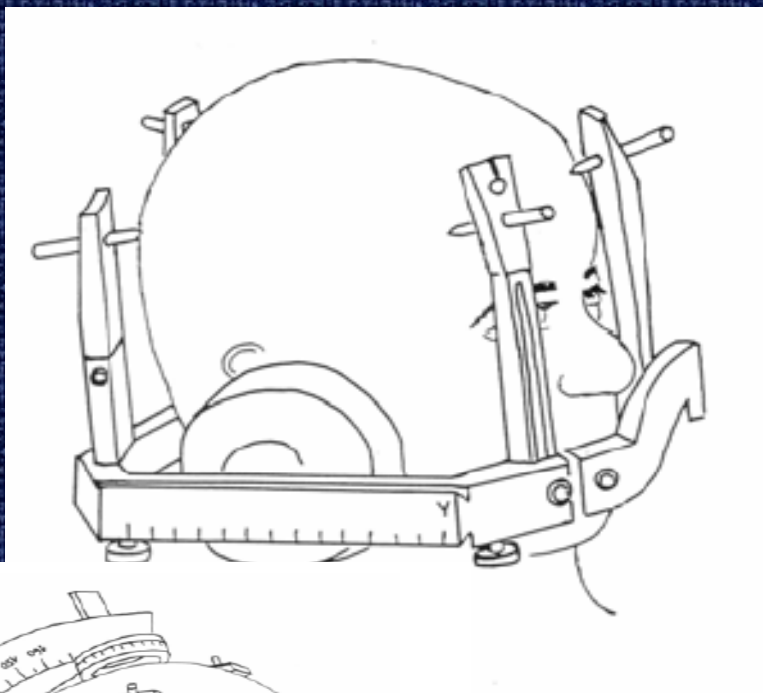
Przeciwwskazania:

1. zły stan ogólny,
2. wzmożone ciśnienie śródczaszkowe,
3. słaby kontakt z chorym,
4. niemożność założenia prowadnic.

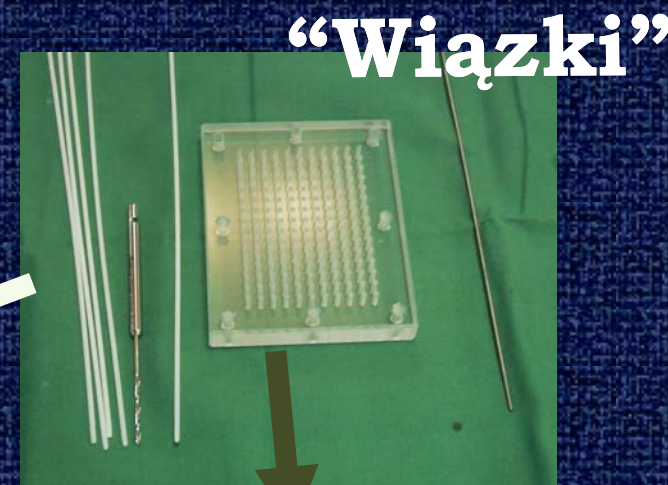
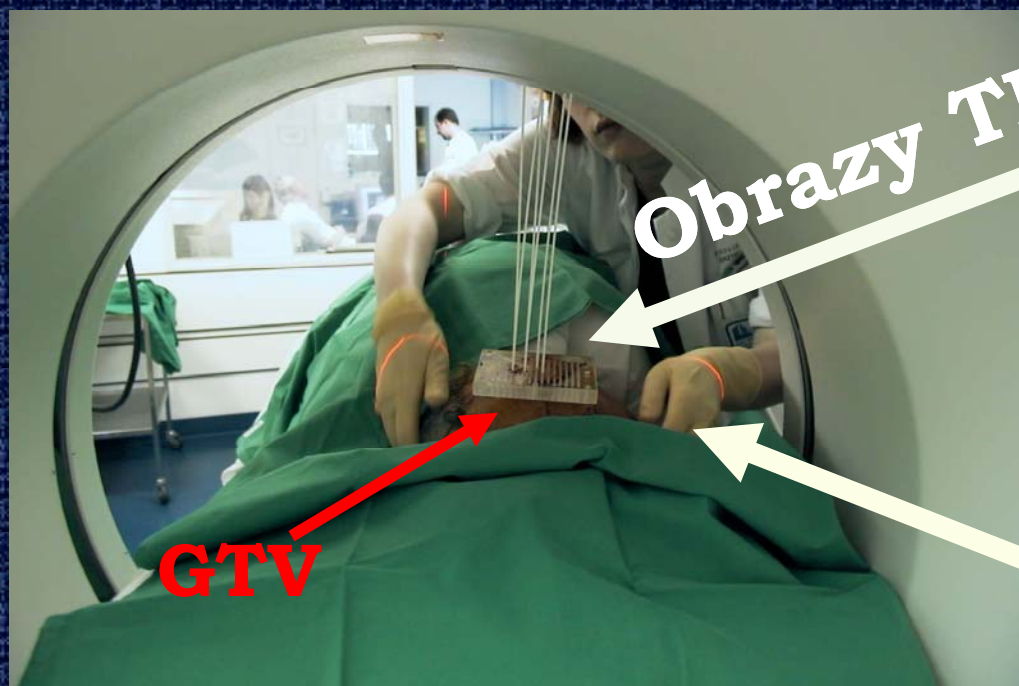
Schematy implantacji aplikatorów



Rama Leksella stosowana do implantacji stereotaktycznej aplikatorów.



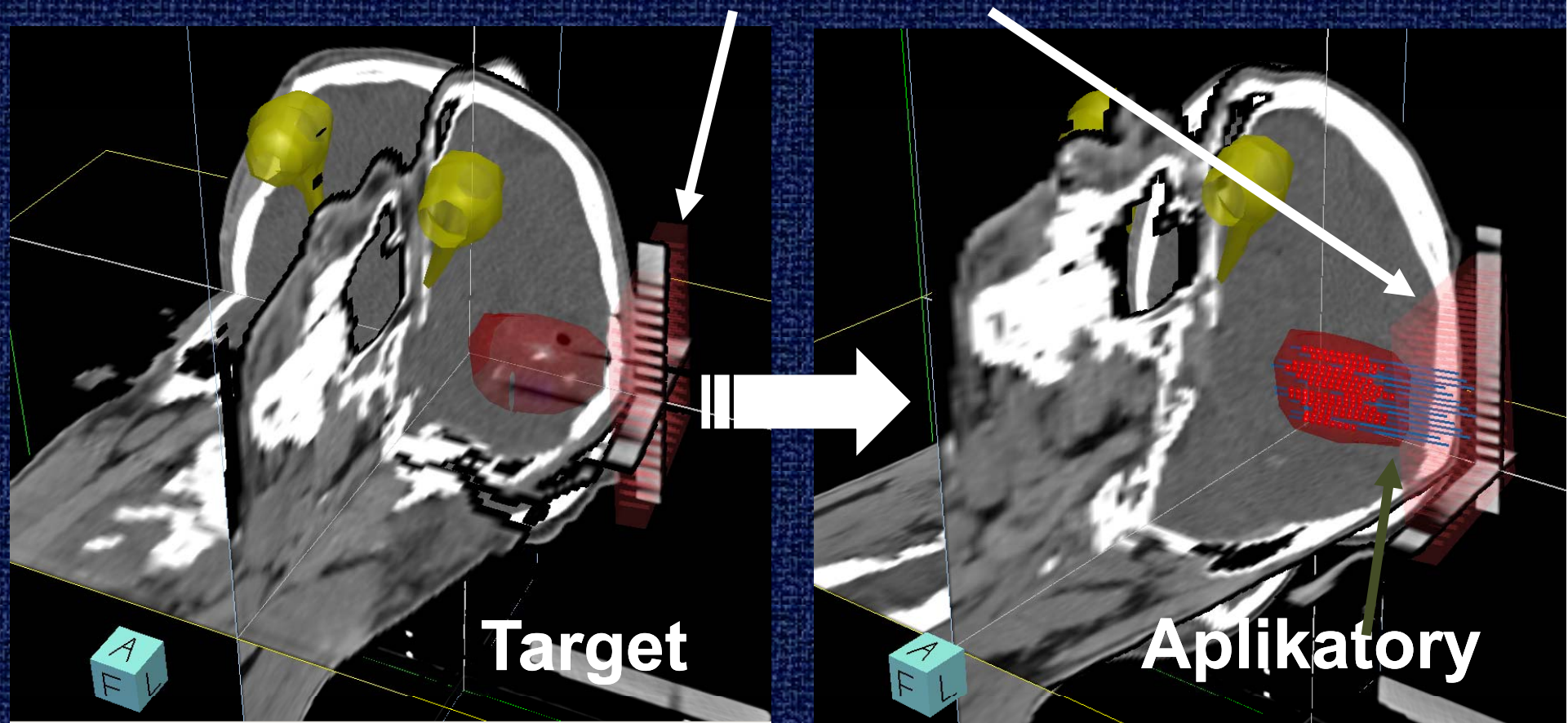
Nawigacja przy użyciu płytek :



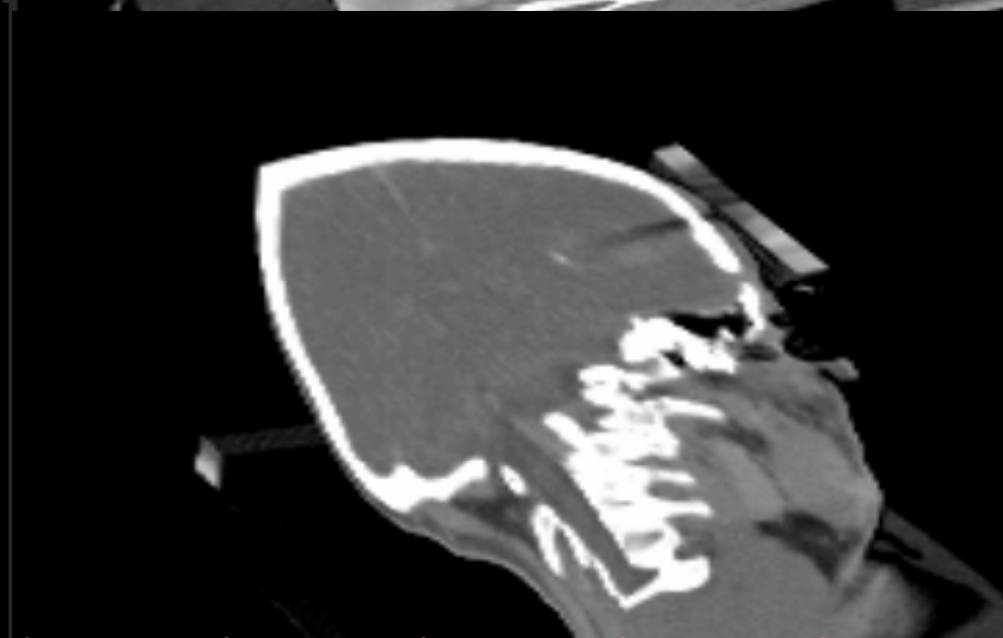
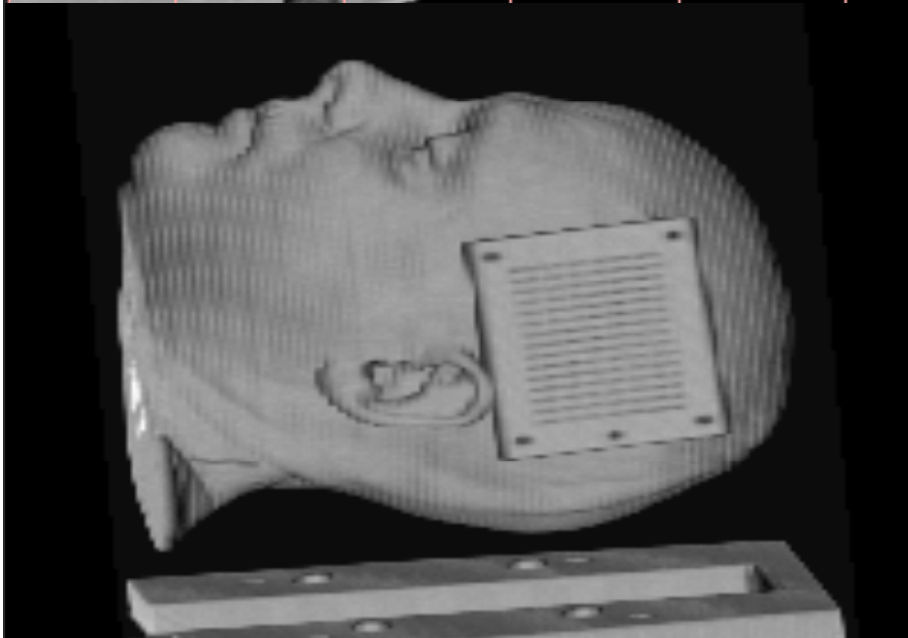
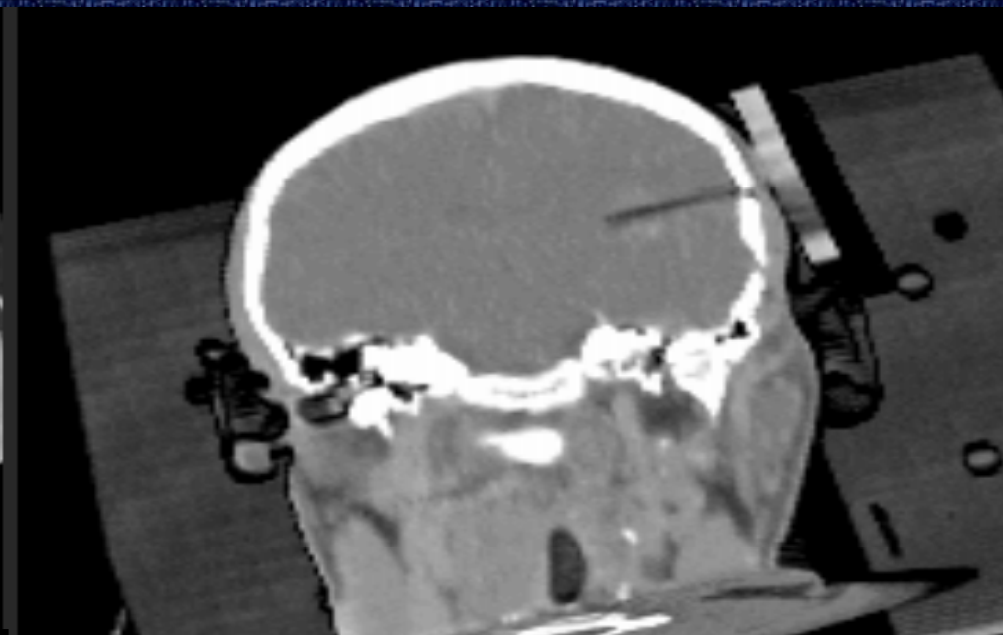
Planowanie leczenia – pre-planning

Planowanie wirtualne - symulacja wirtualna

Płytki mocujące

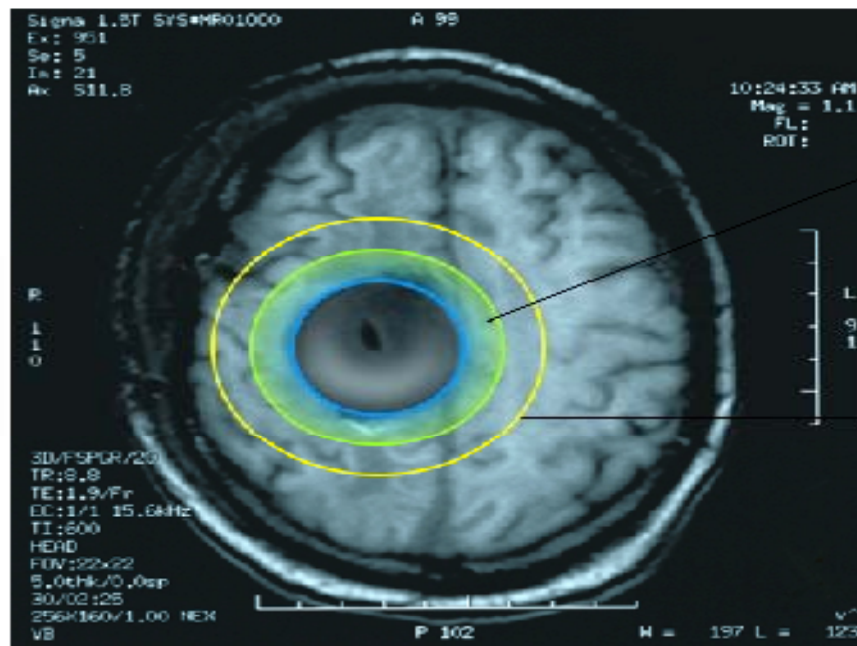


Zaawansowane narzędzia obrazowania 3D



Gliasite Radiation Therapy System

Gliasite: MRI and Treatment Plan



Target area receives at least 100% of the prescribed dose. Typically 40-60 Gy.

Rapid dose drop-off outside the target volume due to low energy photons of I-125.

1. High dose goes to “active” edge, not necrotic center as in std brachy & hence less edema/reop
2. Dose rate effect: 3-5 ds: overcome accelerated repopulation
3. Possibility of going to much higher doses: NABTT exploring Phase I dose

Gliasite oznacza aplikator o kształcie balona, wypełniany wodnym roztworem 125-I i umieszczany w łożu po usunięty guzie. Po leczeniu trwającym średnio 5-6 dni aplikator jest usuwany. Dawka sięga 60 Gy na 1 cm.

Wyniki – glejaki III i IV stopień

1. samodzielna BT (Gutin, 1987; Leibel&Sheline, 1987):

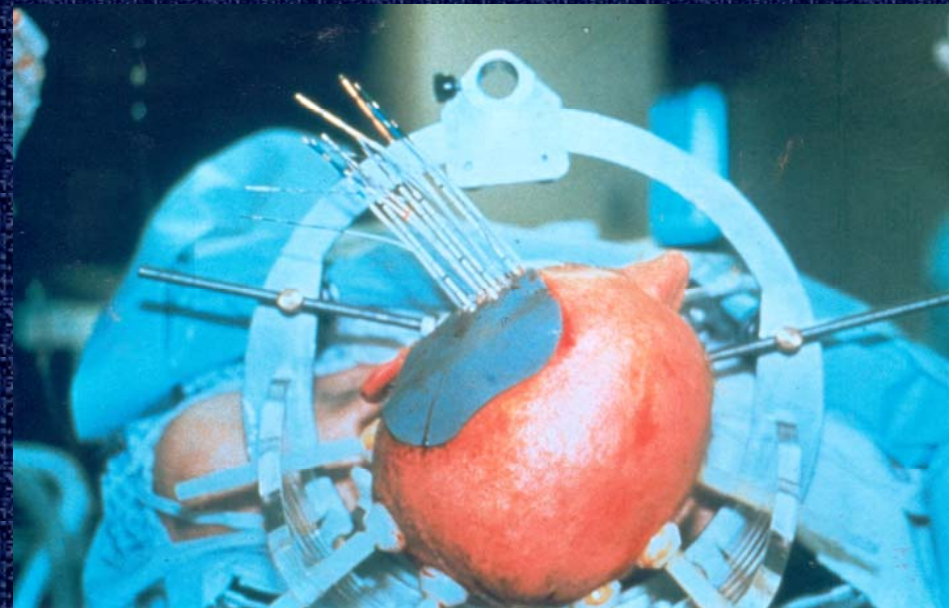
- 80 - 120 Gy na obrzeżu kontrastującej się tkanki
- MS (średnie przeżycie): 5 - 53 mies.

2. EBRT + BT (Wen i wsp 1994):

- 50 Gy + 50 Gy
- przeżycie: 1 rok - 40%, 2 lata - 12.5%, MS: 13-22 mies.

3. EBRT + BT (Sneed, 1996):

- 60 Gy EBRT + 50 Gy BT
- 2 lata bez REC - 25 %
- 3 lata bez REC - 21 %,
- MS w GBM - 20 mies.
- MS w NGBM - 35 mies.



Wyniki badań randomizowanych

4. Laperriere 1998,

- 69 chorych - EBRT 50 Gy/25 fx
- 71 chorych - EBRT jw. + BT 60 Gy (min. dawka brzeżna)
- lepsze przeżycie gdy: wznowa, KPS 90 – 100
- MS 13.8 vs. 13.2 miesiące (NS)
- BT nie poprawia przeżycia!

5. Selker 2002,

- eskalacja dawki z zastosowaniem BT powyżej 60 Gy bez wpływu na przeżycie.

Brain Tumor Study Group

Mazon J.J. Brain tumours. W: Gerbaulet A. i wsp. (red.). The GEC ESTRO Handbook of brachytherapy. Estro 2002: 585–590.

- 1. Porównano skuteczność leczenia chirurgicznego uzupełnionego teleradioterapią i teleradioterapią z „boostem” 125-I.**
- 2. Mediana czasu przeżycia chorych wynosiła odpowiednio 11 i 18 miesięcy, a aktualizowane 3-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia — 9 i 27%.**

Wyniki – leczenie radykalne GM

Author/reference	No. of patients	External beam (median dose) (Gy)	Brachytherapy dose (Gy)	Reoperation rate (%)	Median survival (months)
LDR					
Nonrandomized trials					
Bernstein et al.	23 (MG)	50	60–70	26.1	14
Loeffler et al.	35 (GBM)	59.4	50.02	40	27
Gutin et al.	34 (GBM)	59.6	50–60	44	21
Prados et al.	56 (GBM)	59.5	50.88	46	21
Wen et al.	56 (GBM)	59.4 & 40	50.02	64	18
Videtic et al.	53 (GBM)	NA (range 50.4–54)	103.68	NA	17
Randomized trials					
Laperriere et al.*	71 (MG)	50	60	31	13.8
	69 (MG)	50	0	33	13.2
Sneed et al.†	39 (GBM)	59.4	60	58	17.7
	40 (GBM)	59.4	60+ hyperthermia	69	20

LDR: low-dose-rate;

***In this study, 89% of patients had necrosis in their tumor specimen.**

There was a trend for mproved survival for patients with implants, but the difference was not statistically significant ($p = 0.07$).

†In Sneed's study, patients undergoing brachytherapy and hyperthermia survived longer than with Brachytherapy alone ($p = 0.02$). ‡Median dose.

Inne wyniki leczenia

Autorzy	Izotop	Liczba chorych, typ guza	Skala Karnofsky'ego	MS (msc)
1. Bernstein et al.	I^{125}	18 MG	80	10
2. Kumar et al.	Co^{60}	19 GM	ND	7
3. Larson et al.	Au^{198}	13 GM/20 AA	„good”	9/17
4. Lucas et al.	Ir^{192}	7 GM/13 AA	ND	10/11
5. Malkin	I^{125}	24 GM/12 AA	73	10/10
6. Matsumoto et al.	Ir^{192}	9 GM/14 AA	80	18/18
7. Sneed et al.	I^{125}	66 GM/ 45 NGM	90	12/12
8. Willis et al.	I^{125}	4 GM/ 8 AA	80	18
9. Zamorano et al.	I^{125}	23 MG	ND	10

Leczenie skojarzone glejaków

Źródło	Wskazania	Metoda leczenia, dawki	Wyniki leczenia
1. The University of California	Glejaki wielopostaciowe (159 chorych)	1. EBRT (do 50 Gy) + 2. BT (do 50 Gy) [Jod-125]	MS - 19 msc - 40% chorych reoperowanych
2. Brigham and Women's Hospital	Glejaki wielopostaciowe	1. EBRT (do 50 Gy) + 2. BT (do 50 Gy) [Jod-125]	1. MS - 19 msc 2. w grupie chorych reoperowanych - 22 msc vs 13 msc w grupie nieoperowanej

Leczenie skojarzone glejaków (cz.2)

Źródło	Wskazania	Metoda leczenia, dawki	Wyniki leczenia
3. NCOG trial (Gutin i wsp. 1995)	Glejaki wielopostaciowe (nadnamiotowe)	1. EBRT - (do 60 Gy) 2. Chemioterapia (hydroxymocznik 300 mg/m²) 3. BT - (50 - 60 Gy)	MS - 22 miesiące
4. Loeffler i wsp. (1995)	Glejaki wielopostaciowe (35 chorych)	1. EBRT (do 59,4 Gy) + 2. BT (do 50 Gy)	Odsetek przeżyć 2 - letnich: 57%

Leczenie skojarzone glejaków (cz.3)

Źródło	Wskazania	Metoda leczenia, dawki	Wyniki Leczenia
5. Freiburg (Kreth i wsp.1995)	1. astrocytoma I (97 chorych) 2. astrocytoma II (250 chorych) 3. oligoastrocytoma (60 chorych) 4. oligodendrioglioma (27 chorych)	1. BT (Jod-125) Dawka referencyjna 60 – 100 Gy	Odsetki przeżyć 5 - letnich: 1. 84,9% 2. 61% 3. 49% 4. 50% (wyniki porównywalne z chirurgią i EBRT)

Nawrotowe glejaki mózgu

- 1. 75-80 % miejscowe nawroty do 2 cm od obrzeża pierwotnego guza,**
- 2. 50-60 % do 1 cm od obrzeża guza,**
- 3. im większy zasięg resekcji, tym nawrót bliższy obrzeża łoży.**

Nawrotowe glejaki mózgu

Powtórna radioterapia - uwarunkowania:

- 1. mała objętość napromieniana,**
- 2. węższy margines wokół GTV,**
- 3. niższe dawki, hipofrakcjonowanie,**
- 4. techniki konformalne, stereotaktyczne,**
- 5. brachyterapia,**
- 6. nawrót = progresja złośliwości = złe rokowanie,**
- 7. rozważna kwalifikacja - jakość życia.**

Nawrotowe guzy mózgu

Leibel et Sheline, 1987

- 41 chorych z nawrotowymi guzami mózgu,
- dawka 80-120 Gy na granicy kontrastującej się objętości guza,
- źródło - 30-50 mCi ¹²⁵I,
- 21 chorych - PR 5-53 miesięcy,
- 20 chorych - stabilizacja 4 - 48 miesięcy.

Nawrotowe guzy mózgu

Leibel et al. 1989, Sneed et al. 1992

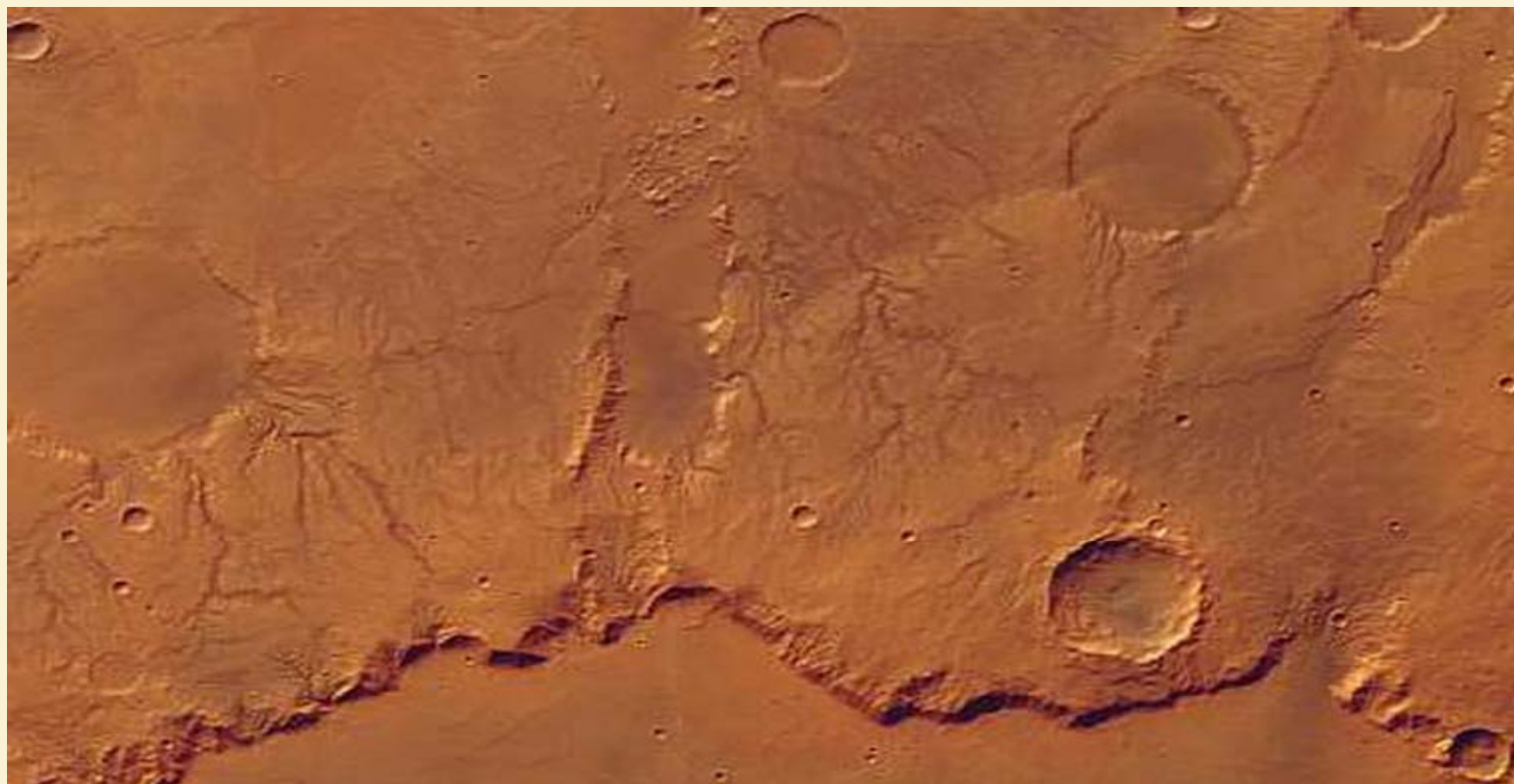
- 95 chorych - nawrotowe, złośliwe glejaki,
- źródła ¹²⁵I o wysokiej aktywności,
- dawka 52.7 - 150 Gy,
- MS:
 - AA (50 chorych) - 81 tyg.,
 - GBM (45 chorych) - 54 tyg.
- przeżycie 18 i 36 miesięcy:
 - AA - 46%, 28%,
 - GBM - 22%, 8%,
- reoperacja - 49%,
- uzależnienie od sterydów po 3 latach - 53%.

Nawrotowe guzy mózgu

Halligan et al.. 1996

- 22 chorych (18 GBM, 4 AA),
- maksymalna resekcja + ^{125}I ,
- MS - 65 tygodni,
- przeżycie 1 roku - 57%,
- reoperacji z powodu martwicy - 0%

Implanty stałe – rak płuca

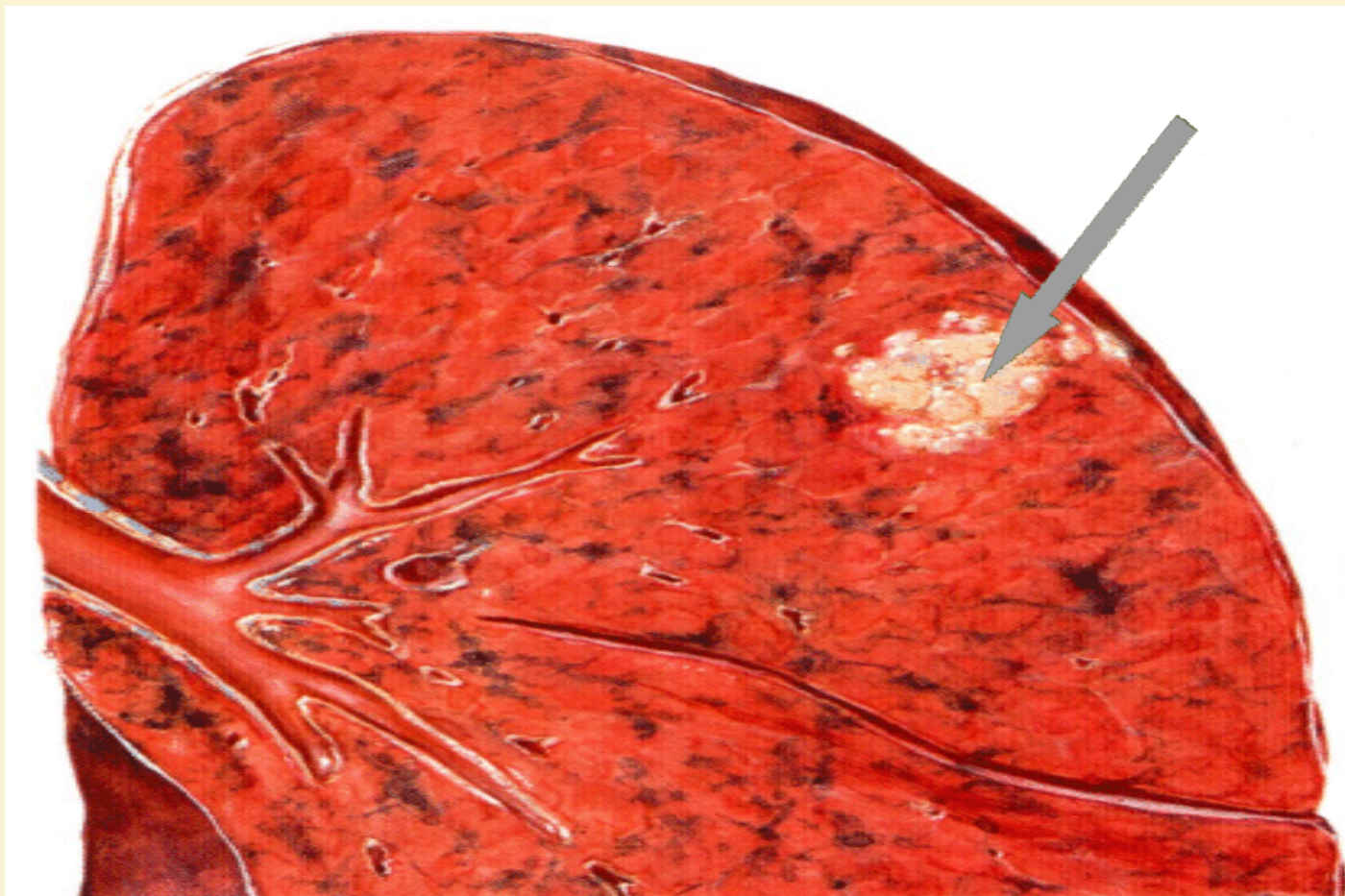


Brachyterapia śródtkankowa:

Wymagania:

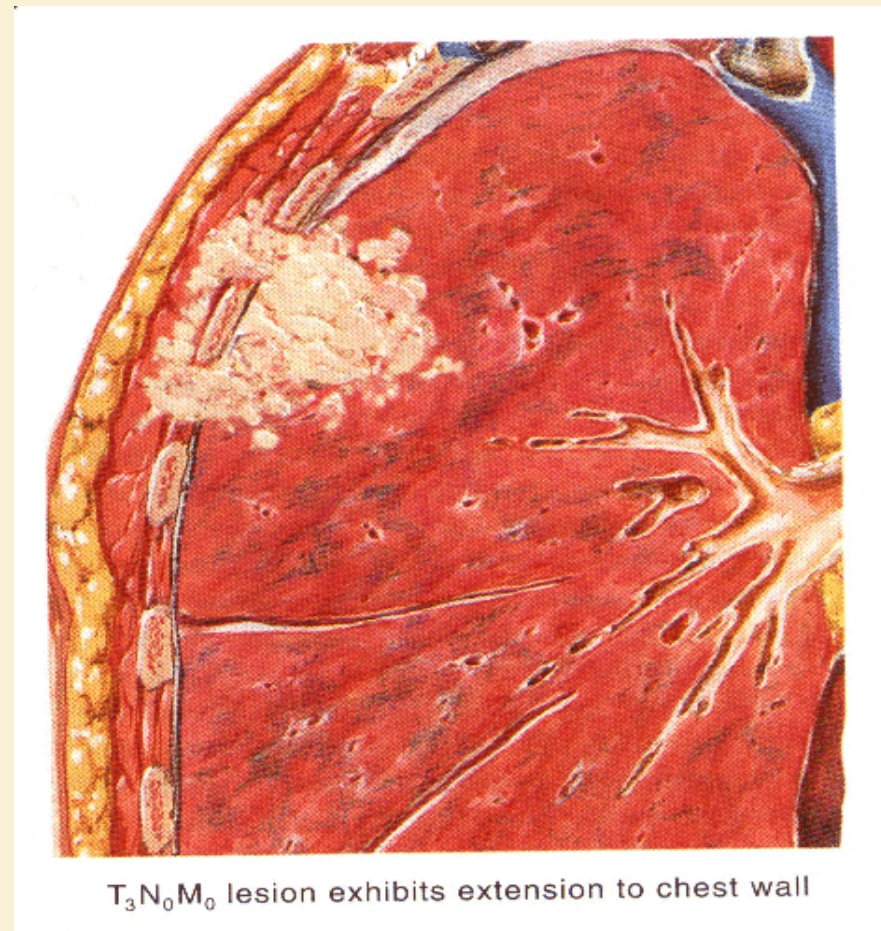
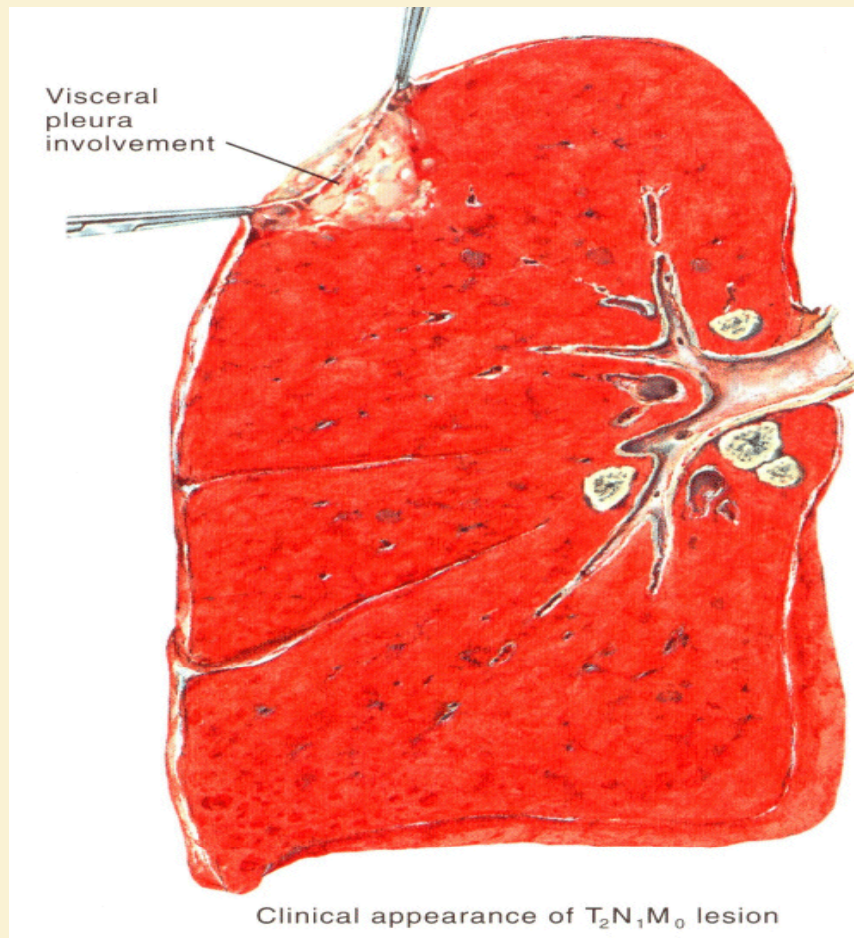
- 1. Odpowiednia wydolność, stan ogólny – kwalifikacja do torakotomii,**
- 2. Guz ograniczony do jednego płata, bez nacieku opłucnej, bez przerzutów odległych,**
- 3. Dojście tylnie – boczne – łatwy dostęp do guza.**

Brachyterapia śródtkankowa przezskórna



Clinical appearance of T₁N₀M₀ lesion

Brachyterapia śródtkankowa przezskórna – przypadki wątpliwe



Brachyterapia przy użyciu implantów stałych

1. Najczęściej do tego typu zabiegów wykorzystuje się izotopy promieniotwórcze:

- jodu	I-125,
- palladium	Pd-103
- złota	Au-198,

2. Charakteryzują się one niską energią promieniowania, małym rozmiarem i krótkim czasem połowicznego rozpadu,

3. Czas zabiegu nie przekracza 30 – 45 minut,

4. Do umieszczania izotopów promieniotwórczych służą specjalne aplikatory.

Brachyterapia przy użyciu implantów stałych

- 5. początkowa sumaryczna moc dawki (ze wszystkich źródeł) wynosi 50 –100 cGy/h, co pozwala na podanie dawki 100 – 160 Gy w odległości 0,5 – 1,0 cm od źródła,**
- 6. zaleca się, by średnica obszaru leczonego nie przekraczała wymiarów 5 - 6 cm.**

Guzy nieoperacyjne

- 1. W zmianach pierwotnie nieoperacyjnych, o lokalizacji niedostępnej w badaniu endoskopowym, stosowane mogą być techniki przezskórne.**
- 2. Polegają one na wprowadzeniu, za pomocą specjalnej prowadnicy igłowej o średnicy do 2 mm, jednego aplikatora do guza i następowej aplikacji źródeł promieniowania na stałe.**
- 3. Do leczenia kwalifikowane są zmiany nowotworowe pierwotne lub przerzuty o średnicy do 2 cm.**

Guzy operowane

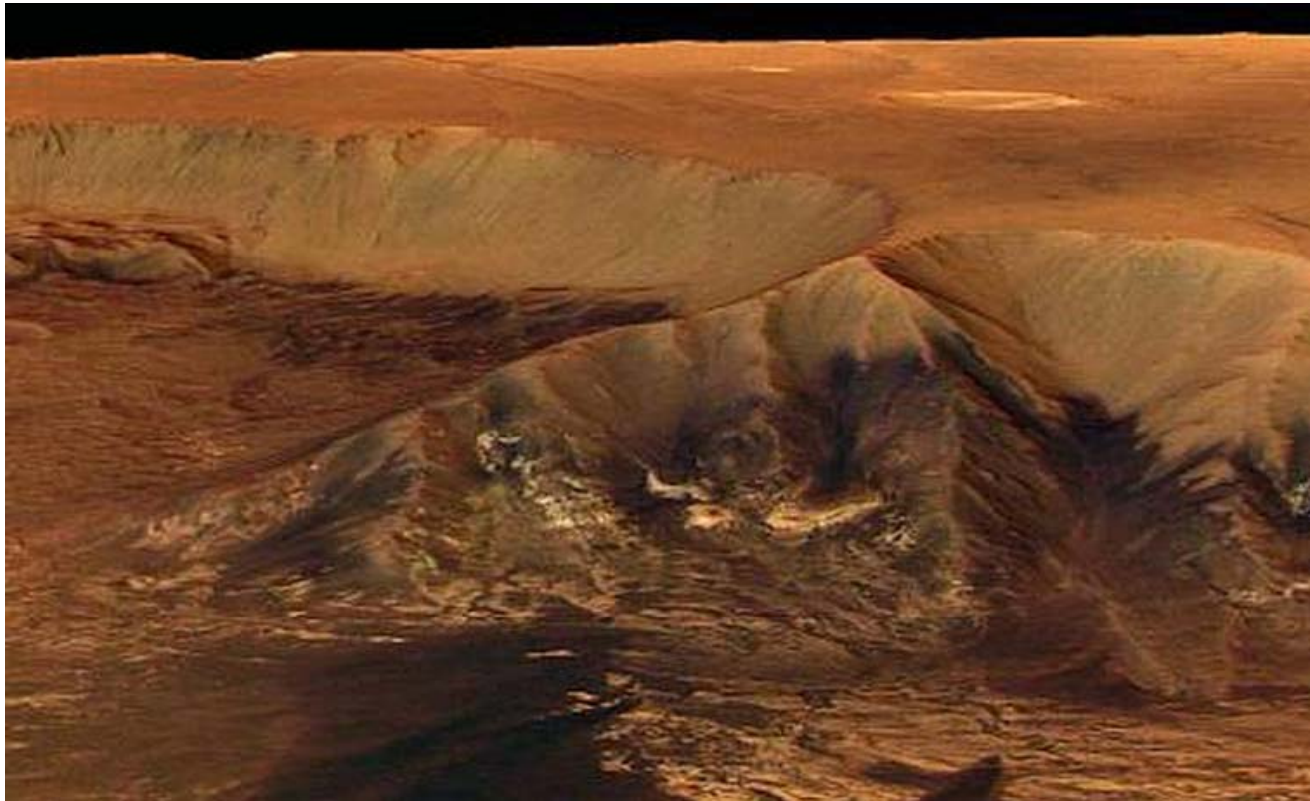
- 1. do łoży po usuniętym guzie (w wypadku jego niepełnej resekcji) wprowadza się elastyczne aplikatory, następnie implanty stałe.**

Brachyterapia śródoperacyjna, śródtkankowa – wyniki leczenia

Autor	Liczba chorych, zaawansowanie	Technika	LC	OS
Hilaris (1983)	322, stopień III - N0	I^{125} - guz resztkowy po zabiegu	71% - 2 lata	20% - 2 lata
Hilaris (1986,1987)	55, stopień I i II	I^{125} , 24 chorych - teleterapia śródpiersia	T1N0 - 100% (5 lat) T2N0 - 70% T1-2N1 - 71%	33% - 5 lat
Hilaris (1987)	127, superior sulcus tumors - Pancoast tumors	pre-op RT + częściowa resekcja + I^{125} lub I^{192}	70% - 5 lat	20% - 10 lat
Fleishman (1992)	stopień I	I^{125}	71% - 1 rok	średnio - 15 msc
Burt (1987)	stopień III: 1. S - 49 2. S incomplete + BRT - 33 3. BRT - 101	I^{125}		2 lata, 3 lata: 1 - 29%, 21% 2 - 30%, 22% 3 - 21%, 9%

LC - local control, OS - overall survival, S - surgery, BRT - brachyterapia, pre-op RT - przedoperacyjna teleterapia

Implanty stałe – nowotwory głowy i szyi



Post-operative treatment of malignant salivary gland tumours of the palate with iodine-125 brachytherapy

Stannard CE et al. RO 2004;73

- **9 chorych,**
- **T1/2, niewielki margines, jego brak,**
- **Indywidualny aplikator (moulds),**
- **Liczba źródeł: 9-39,**
- **1-3 miesiące po zabiegu,**
- **Dawka: 35 – 62 Gy, średnia: 56 Gy (5-7 mm głębokość),**
- **Średni czas obserwacji: 50 miesięcy, bez wznowy miejscowej,**
- **Dobra tolerancja leczenia,**
- **1 chory – owrzodzenie, wyleczone.**
- **Skuteczność leczenia i tolerancja – wysoka.**

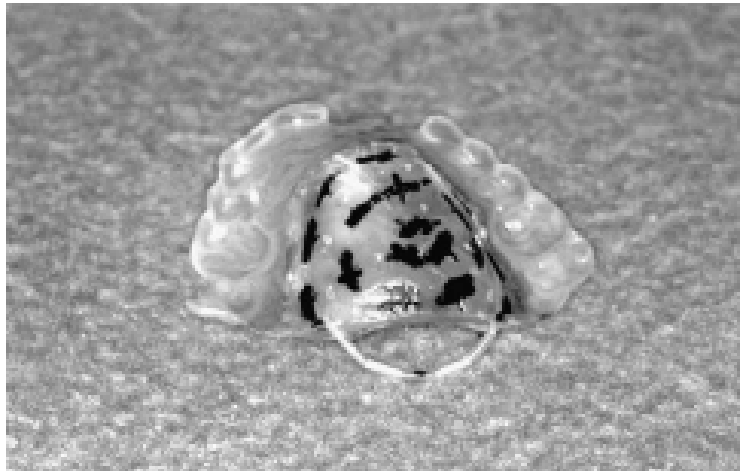


Fig. 1. Completed applicator with additional posterior train of seeds to treat adjacent soft palate.

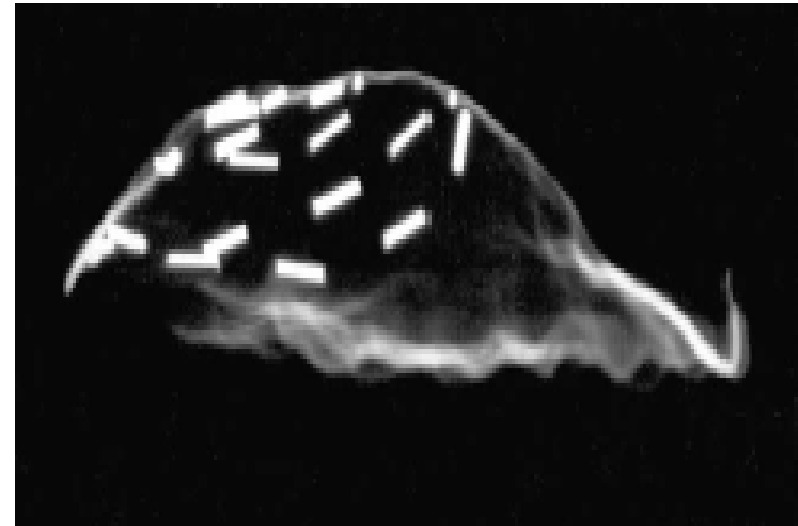


Fig. 2. Lateral X-ray of dummy applicator.

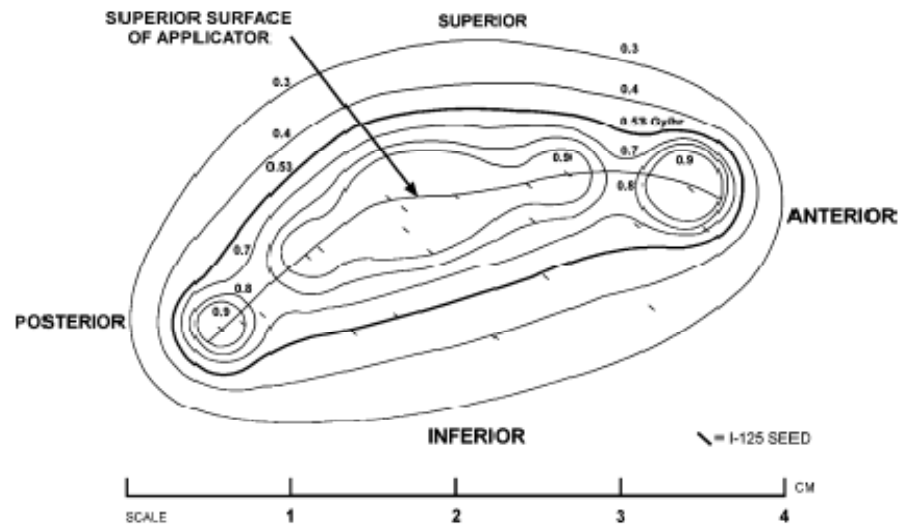


Fig. 3. Dose rate distribution for iodine-125 applicator treating to 0.53 Gy/h. Effects of inferior shielding not shown.

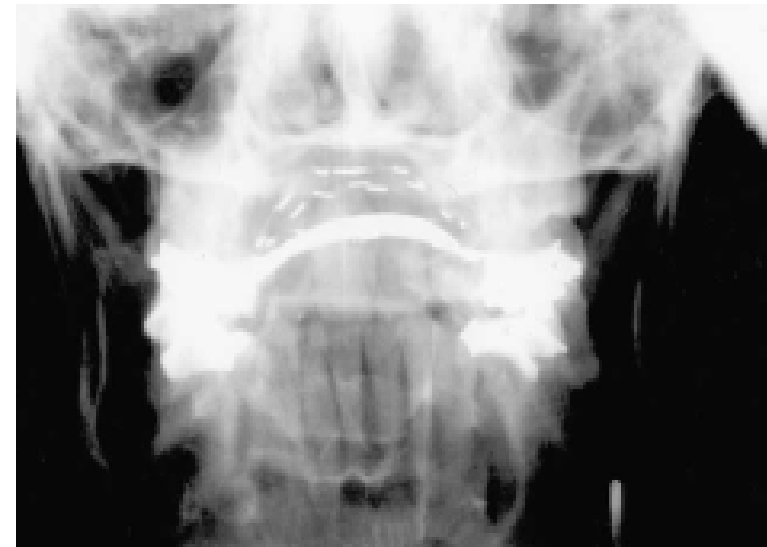
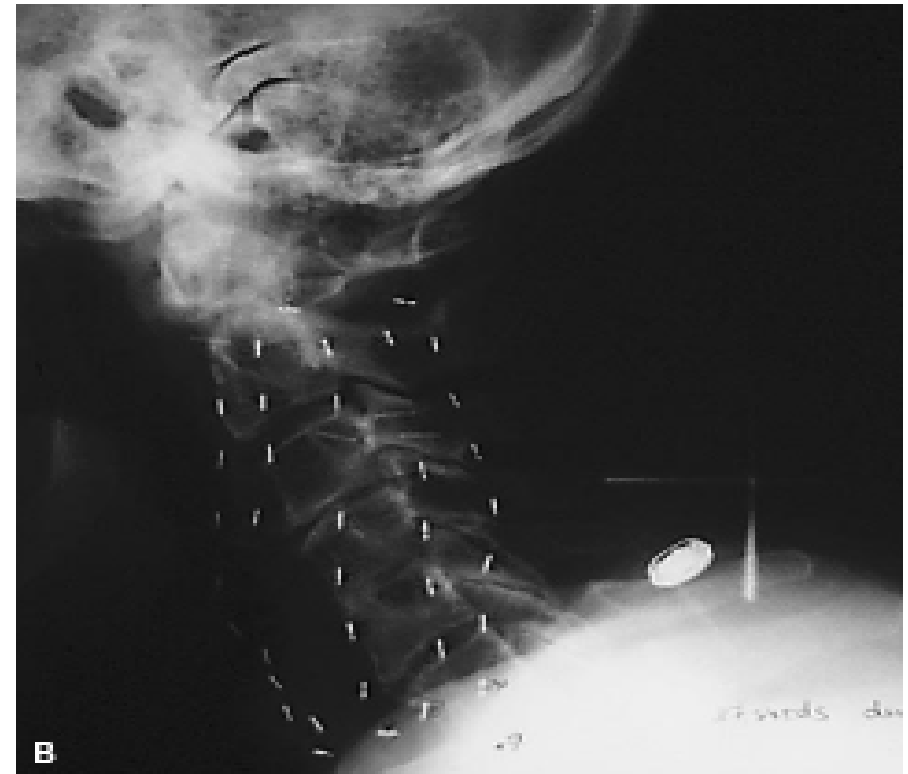
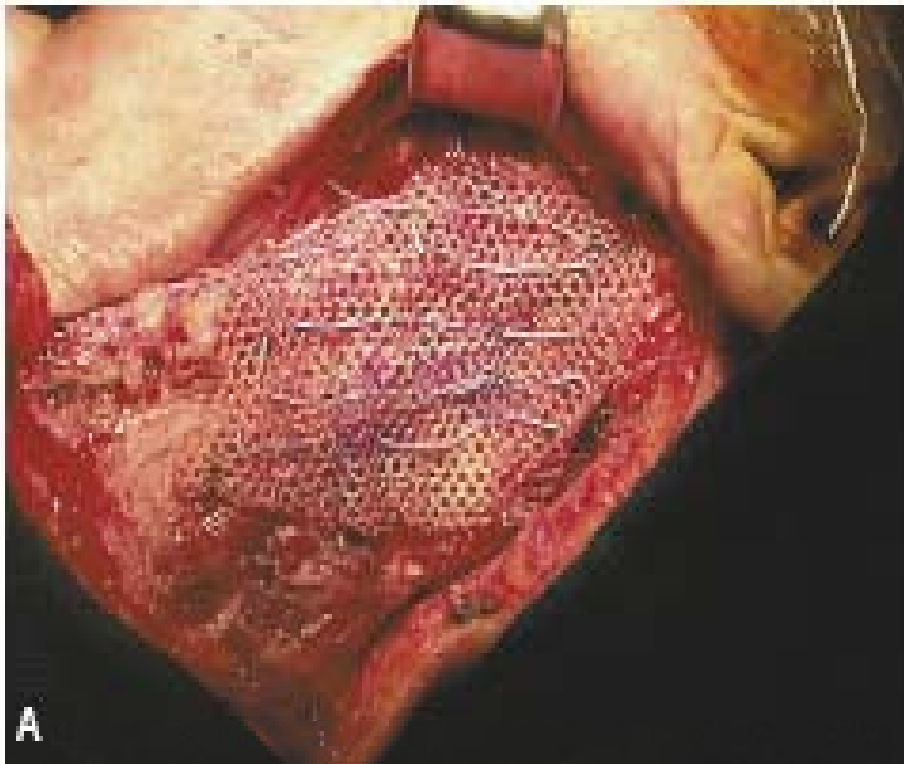


Fig. 4. AP X-ray of applicator in situ.

Wznowa raka płaskonabłonkowego szyi po wcześniejszej radioterapii. Nie usunięto całości guza ze względu na naciekanie tkanek.

A. Implantowano stałe ziarna J – 125;

B. Boczne zdjęcie rtg obrazuje pozycje źródeł.



Dziękuję za uwagę

