

BRACHYTERAPIA NOWOTWORÓW GINEKOLOGICZNYCH METODĄ PULSACYJNĄ (PULSED DOSE RATE)

JANUSZ SKOWRONEK¹, ANDRZEJ ROSZAK²,
EWA CIKOWSKA-WOŹNIAK²

Brachyterapia PDR (Pulsed Dose Rate, pulsacyjna) jest stosowaną od niedawna metodą leczenia umożliwiającą skojarzenie korzystnych fizycznych właściwości brachyterapii HDR (High Dose Rate, o wysokiej mocy dawki), takich jak optymalizacja rozkładu izodoz, ochrona radiacyjna personelu, z pozytywnymi radiobiologicznymi cechami metody LDR (Low Dose Rate, o niskiej mocy dawki), takich jak lepsza ochrona zdrowych tkanek. Podstawową cechą tej metody jest zastosowanie do leczenia źródła o wyższej aktywności niż w przypadku LDR oraz rozłożenia dawki całkowitej promieniowania w postaci serii krótkich (o długości od kilku do kilkunastu minut) impulsów w określonych odstępach czasu. Dawka całkowita oraz czas leczenia w metodzie PDR nie odbiegają od stosowanych w leczeniu LDR. Nowoczesny system ładowania pojedynczego źródła („afterloading”) ma wiele zalet w porównaniu z tradycyjnym wprowadzaniem oddzielnych źródeł do cewników, igieł lub przewodnic. Rozkład izodoz może być starannie zaplanowany przy pomocy komputerowych systemów planowania leczenia. Automatyczne ładowanie i wycofywanie źródła w okresie przerw pomiędzy impulsami stanowi ochronę przed napromieniowaniem dla personelu i osób odwiedzających chorego. W pracy opartej na dostępnych publikacjach jak i na własnych doświadczeniach omówiono podstawowe cechy brachyterapii PDR, przesłanki jej wprowadzenia do leczenia, nieliczne, jak dotąd, wyniki leczenia tą metodą nowotworów ginekologicznych oraz proponowane schematy leczenia.

Brachyterapia PDR jest nową metodą leczenia nowotworów złośliwych wprowadzoną do stosowania klinicznego w Polsce dopiero od kilku lat. Niewiele ośrodków dysponuje jednocześnie aparatami do trzech różnych metod brachyterapii: LDR, PDR i HDR. Po raz pierwszy PDR zastosowano na uniwersytecie kalifornijskim w San Francisco w 1992 roku. W Polsce w aparaturę do brachyterapii PDR wyposażone są obecnie 4 ośrodki: oddziały Centrum Onkologii – Instytutu Onkologii w Krakowie i Gliwicach, Klinika Onkologii i Radioterapii AM w Gdańsku oraz Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu.

¹ Zakład Brachyterapii; kierownik: Dr n. med. J. Skowronek

² Oddział Radioterapii Ginekologicznej; Ordynator: dr n. med. A. Roszak
Wielkopolskie Centrum Onkologii; Dyrektor: prof. AM Dr hab. J. Malicki

W praktyce klinicznej pewną trudność sprawia porównanie różnych schematów frakcjonowania dawek (LDR, PDR i HDR) oraz próby określenia zasad zamiany jednej metody przez drugą. Przeprowadzono wiele badań dotyczących warunków zamiany metody LDR na PDR, brak jest wyników badań porównujących metodę PDR i HDR. Jednym z powodów jest brak dostatecznej wiedzy na temat kinetyki procesów naprawczych zachodzących w komórkach podczas odmiennych schematów frakcjonowania dawki. W leczeniu nowotworów ginekologicznych stosowane są obecnie trzy wymienione metody brachyterapii. Coraz częściej uważa się, że miejsce brachyterapii LDR zajmie PDR lub HDR. W celu lepszego zrozumienia celowości opracowania zasad i wprowadzenia do kliniki brachyterapii PDR zasadne jest poddanie analizie podobieństw i różnic między LDR i PDR oraz prześledzenie wyników badań dotychczas opublikowanych przez różnych autorów.

Brachyterapia LDR (Low Dose Rate, brachyterapia o niskiej mocy dawki)

Zasady ogólne:

Aktywność źródła: 1-2 mCi/cm, moc dawki: < 2 Gy/h. W metodzie tej stosuje się izotop ^{137}Cs , wcześniej leczenie to oparte było o źródła radowe. Jest to brachyterapia klasyczna (konwencjonalna), której zasadniczą cechą było ręczne („manual afterloading”) ładowanie źródeł w późniejszym okresie zastąpione automatycznym ładowaniem źródeł.

Zalety: 1. sprawdzona skuteczność na dużych grupach chorych; 2. większe prawdopodobieństwo procesów naprawczych w komórkach tkanek zdrowych („sublethal damage repair”) w trakcie napromieniania; 3. akceptowalny niższy odsetek odczynów popromiennych wczesnych i późnych; 4. wysoki współczynnik terapeutyczny ograniczony jedynie zdolnością do depopulacji komórek; 5. krótszy całkowity czas leczenia niż w przypadku zastosowania teleterapii.

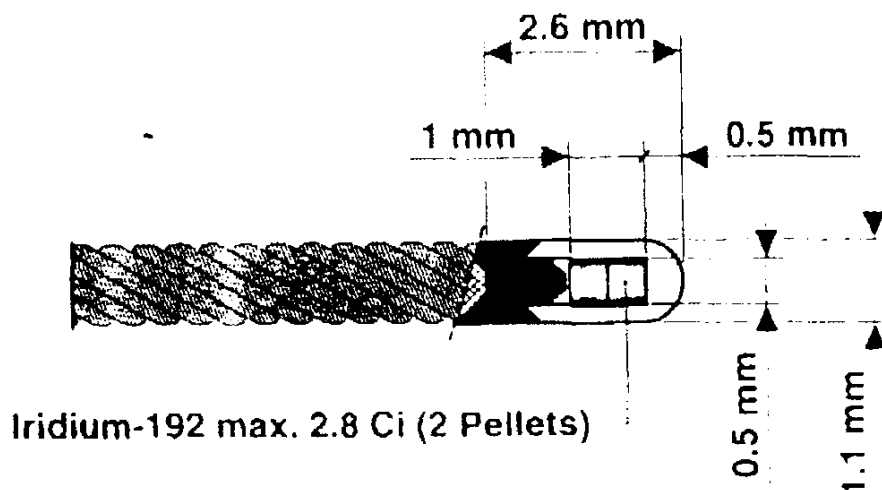
Wady: 1. długi czas leczenia; 2. mała dokładność w określaniu rzeczywistego rozkładu dawki; 3. niewielka liczba leczonych chorych jednym aparatem; 4. mniejszy komfort leczenia dla pacjenta; 5. większe narażenie personelu na działanie promieni jonizujących.

Brachyterapia PDR (Pulsed Dose Rate, pulsacyjna)

Zasady ogólne:

W metodzie PDR stosuje się izotop promieniotwórczy iryd¹⁹² o aktywności 15-37 GBq (0.5-1 Ci), mocy dawki: 0,5-1 Gy/h. Źródło jest umieszczone w kapsule o średnicy 1.1 mm i długości 2.5 mm. Podstawowymi cechami izotopu iryd¹⁹² (rycina 1) są: 1. źródła o niewielkich rozmiarach umożliwiające implantację do różnych cienkich aplikatorów; 2. krótki okres półrozpadu (73.8 dnia); 3. niska średnia energia (0.38 MeV) ułatwiająca ochronę radiacyjną personelu oraz zmniejszająca ryzyko dla chorego; 4. możliwość zastosowania w systemie „afterloading” zwiększającym ochronę personelu i zapewniającym lepsze geometryczne odzwierciedlenie dawki (8). Warstwa platyny (grubość 0.1 lub 0.5 mm) pokrywa (zabezpiecza) źródło i stanowi filtr emitowanego przez izotop promieniowania korpuskularnego (cząstki alfa, beta). Filtr ten jednak częściowo pochłania promieniowanie gamma.

Przesłanką do opracowania i wprowadzenia brachyterapii PDR była próba zastąpienia ciągłego napromieniania izotopami promieniotwórczymi o niskiej aktywności (LDR) napromienianiem impulsami z zaplanowaną przerwą przy zastosowaniu



Rycina 1. Schemat źródła irydu¹⁹² stosowanego w brachyterapii PDR (w aparacie microSelectron, Nucletron) (16)

izotopów o wyższej aktywności (4-6,11,13,14,23,24,27). W metodzie PDR podczas każdego impulsu do wszystkich założonych aplikatorów jest wprowadzane pojedyncze źródło izotopu (podobnie jak w metodzie HDR), które umiejscawiane jest w zaplanowanym wcześniej obszarze do leczenia oraz pod kontrolą komputerowego systemu planowania leczenia (2,7,10,12,15,21). Źródło przesuwa się wzdłuż osi aplikatora na zaplanowaną odległość, która w przybliżeniu odpowiada rozmiarom guza. Wielkość dawki można regulować poprzez wydłużenie czasu trwania impulsu oraz zwiększenie liczby impulsów. Pozwala to na skojarzenie korzystnych fizycznych właściwości metody HDR (lepsza optymalizacja rozkładu izodoz w obszarze leczonym, ochrona radiacyjna personelu) z pozytywnymi radiobiologicznymi cechami metody LDR (lepsza ochrona zdrowych tkanek) (2,9,18,30,32,33). W porównaniu z metodą LDR metoda PDR stwarza choremu oraz opiekującemu się nim personelowi lepszy komfort leczenia poprzez występowanie przerw między impulsami. W tym czasie personel może zająć się chorym. Poprzez wydłużenie czasu trwania impulsu można również skrócić czas trwania leczenia. Aktywność izotopu iryd¹⁹² umożliwia podanie w ciągu godziny dawki od 1 do 3 Gy przy ciągłym, nie przerywanym leczeniu. Dawki podawane impulsami w metodzie PDR są jednak niższe i zwykle mieszczą się między 0.4 i 1 Gy a czas leczenia sięga 10 do 15 minut w ciągu każdej godziny leczenia.

Niekiedy, zwłaszcza w leczeniu raka oskrzeli, przerwa pomiędzy impulsami jest krótsza i wynosi pół godziny dzięki czemu skraca się całkowity czas przebywania aplikatora wewnątrz oskrzeli. Wynika to z gorszej tolerancji aplikatora przez chorego. Teoretycznie można nie stosować przerw pomiędzy impulsami, wtedy metoda PDR stanie się metodą odpowiadającą ciągłej brachyterapii LDR, niweczy to jednak korzyści, których się spodziewamy po wprowadzeniu przerw pomiędzy impulsami. W porównaniu z brachyterapią LDR metoda PDR daje szereg zalet: 1. lepszą ochroną radiacyjną personelu; 2. brak konieczności przygotowania źródła; 3. brak kontaktu ze źródłem; 4. lepszą optymalizację rozkładu dawki; 5. tylko jedno źródło wymieniane co trzy miesiące, 6 – możliwość stosowania różnych metod leczenia (śródtkankowa, śródjamowa, śródoperacyjna) przy pomocy jednego aparatu (21,22,28,29).

Wady: 1. ryzyko odkształcenia oraz przesunięcia aplikatora podczas wielogodzinnego leczenia; 2. ryzyko wynikające z wielokrotnego wsuwania i wysuwania źródła do

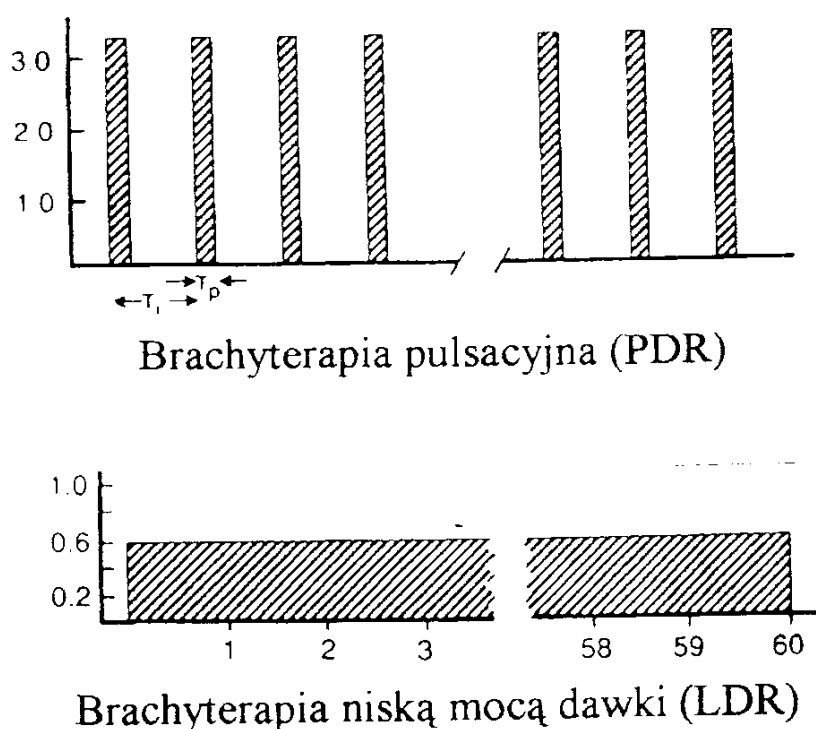
tego samego aplikatora; 3. konieczność hospitalizacji chorych zwiększającej koszty leczenia; 4. niewielka liczba leczonych chorych jednym aparatem.

Przesłanki zastąpienia brachyterapii LDR metodą PDR

Brenner i Hall (2) oraz Fowler i Mount (10) opracowali jako pierwsi zasady stosowania metody PDR, na podstawie obserwacji „in vitro” efektu radiobiologicznego uzyskiwanego metodą LDR w tkankach guza oraz tkankach zdrowych. Można je sformułować w następujący sposób:

1. dawka całkowita powinna odpowiadać zalecanej dawce całkowitej z LDR,
2. jednakowa dawka podawana jest w równych odstępach, np. co godzinę, wynosi średnio 0,4 – 1 Gy w ciągu godziny,
3. impulsy średnio trwają około 10 minut.

Na rycinie 2 przedstawiono schematycznie różnice między frakcjonowaniem dawki metodą PDR a LDR przy założeniu takiej samej dawki całkowitej.



Rycina 2. Porównanie frakcjonowania dawki w metodzie PDR oraz w metodzie LDR przy zachowaniu tej samej dawki całkowitej oraz takiego samego czasu leczenia. Oś Y – moc dawki w Gy/h, oś X – czas leczenia (godziny) (16)

Zastąpienie leczenia metody LDR metodą PDR w leczeniu nowotworów złośliwych powinno być uwarunkowane przestrzeganiem zasad radiobiologii oraz schematów frakcjonowania opracowanych przez Brennera i Hall (2) oraz Fowlera i Mounta (10). Brenner i Hall (2), którzy jako pierwsi wypracowali zasady brachyterapii PDR w 1991 roku swoje badania „in vitro” przeprowadzili na 36 ludzkich liniach komórek nowotworowych. Te i inne prace teoretyczne, oparte na eksperymentach „in vitro” (2,4,5,6,9,18,23,30,32,33), wskazują, po uwzględnieniu pewnych warunków, na równoważność biologiczną metody PDR oraz LDR.

W oparciu o schematy radiobiologiczne metoda PDR (przy zachowaniu zasady takiej samej całkowitej dawki, tego samego czasu leczenia oraz impulsów stosowanych

co godzinę) jest równoważna metodzie LDR zarówno dla tkanek guza i wczesnie reagujących jak i późno reagujących (2,3,10,20,30). Czynniki biologiczne, takie jak współczynnik α/β (opisujący zdolność do naprawy komórkowej) oraz współczynnik $T_{1/2}$ opisujący kinetykę naprawy uszkodzeń subletalnych istotnie wpływają na biologiczną skuteczność napromieniania (7). Niektóre dane eksperymentalne wskazują na równoważność metod PDR i LDR dla tkanek wczesnie i późno reagujących (4,5,20), natomiast metoda PDR wykazała w jednym z badań wyższą efektywność dla tkanek guza (27).

Schemat frakcjonowania PDR opracowano w oparciu o model liniowo – kwadratowy przeliczania dawek i założenia obecności wzmożonej naprawy komórkowej („sublethal damage”) w okresie pomiędzy impulsami, opisaną najwcześniej m.in. przez Lea i wsp.(19). Efekt radiobiologiczny LDR jest osiągany metodą PDR poprzez hiperfrakcjonowanie adekwatnie do zasad przyjętych w teleterapii.

Przykładowo, jeżeli w metodzie LDR podaje się dawkę 30 Gy w ciągu 60 godzin (odpowiada to dawce 0.5 Gy/h), to w metodzie PDR taką samą dawkę całkowitą należy podać w ciągu 60 godzin po 0.5 Gy na impuls trwający około 10 minut w każdej godzinie. Istnieje jednak kilka doniesień, opartych głównie na rozważaniach teoretycznych, sugerujących możliwość obniżenia dawki całkowitej podanej metodą PDR o około 10% w stosunku do dawki podanej metodą LDR (8,14). Efekt radiobiologiczny obu metod ma być w tym wypadku podobny.

Brachyterapia PDR pozwala na wykorzystanie zdolności niecałkowitej naprawy komórkowej (naprawy subletalnych uszkodzeń popromiennych) podobnie do metody LDR, jednocześnie jej przewagą jest zastosowanie techniki przesuwu źródła wzdłuż leczonego obszaru, co korzystnie wpływa na ochronę zdrowych tkanek (15,21). Podwyższanie dawki frakcyjnej zwiększa liczbę uszkodzonych komórek nowotworowych, wpływa jednak na wzrost częstości późnych powikłań w tkankach zdrowych. Późne powikłania (odczyny) po brachyterapii rozpoznajemy (umownie) po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Można zauważyć, że, im wyższa aktywność źródła (przykładem HDR), tym niższy współczynnik terapeutyczny. Zmniejszenie dawki podawanej w kolejnych frakcjach (impulsach) obniża efekt radiobiologiczny, pozwala jednocześnie na przyspieszenie procesów naprawczych w uszkodzonych komórkach zdrowych (8,10). Ten sam efekt powoduje wprowadzenie przerwy pomiędzy impulsami. Zmniejszenie odsetka uszkodzonych komórek guza jest rekompensowane lepszą ochroną reagujących późnym odczynem zdrowych tkanek. Ma to szczególne znaczenie w przypadku leczenia radykalnego ze spodziewanym długim okresem życia chorych, mniejsze w przypadku leczenia paliatywnego, gdzie nadal przewagę w praktycznym stosowaniu zachowuje HDR. Przy zachowaniu zasad proponowanych przez Brennera i Fowlera efekt radiobiologiczny PDR powinien być podobny do efektu uzyskiwanego metodą LDR dla wszystkich tkanek nowotworowych oraz tkanek zdrowych reagujących wczesnym i późnym odczynem popromiennym (1,2,4,10,21). Wnioski te oparte są ponadto na wynikach pomiarów współczynnika α/β (współczynnika wrażliwości tkanki na zmianę wielkości dawki frakcyjnej – im wyższy współczynnik, tym w tkance szybciej zmniejsza się odsetek komórek nowotworowych przy wzroście dawki napromieniania) oraz pomiarów kinetyki procesów naprawczych (współczynnik $T_{1/2}$ określa zdolność komórek do regeneracji uszkodzeń i szybkości podziałów komórkowych).

Dotychczasowe opublikowane wyniki badań

W jednym z doniesień opisano wyniki brachyterapii PDR pięciu chorych na raka szyjki macicy oraz sześciu chorych na raka trzonu macicy (1). W pierwszej grupie chorych leczono metoda skojarzoną łącząc teleterapię z brachyterapią. U trzech chorych leczono ognisko pierwotne, u dwóch wznowę w szczycie pochwy po histerektomii. Podano 30 do 50 Gy w ramach teleterapii (na punkt A), następnie 20 do 30 Gy impulsami 0.4-0.5 Gy na godzinę. W drugiej grupie pięciu chorych leczono uzupełniająco po histerektomii, jedną chorą z powodu wznowy miejscowej. Troje chorych leczono metodą skojarzoną łącząc teleterapię z brachyterapią PDR. Dawkę z brachyterapii ustalono na 60 Gy podaną w 144 impulsach w każdej godzinie w czasie kilku dni leczenia. Dawkę referencyjną liczono w odległości 0,5 cm od powierzchni aplikatora. Uzyskano pełną remisję u wszystkich chorych na raka szyjki macicy oraz tylko u jednej chorej na raka trzonu macicy, co wynikało prawdopodobnie ze znacznego zaawansowania w momencie rozpoznania.

De Pree i wsp. (8) przedstawili wyniki brachyterapii PDR 16 chorych na nowotwory narządów płciowych (8 na raka szyjki macicy, 1 ze wznową raka szyjki macicy, 5 na raka pochwy, 2 ze wznową raka trzonu macicy z zajęciem pochwy). Dawka na impuls wahała się od 0,4 do 1 Gy, liczona była na obszar guza z marginesem adekwatnie do CTV (Clinical Target Volume) stosowanego w teleterapii. Dawkę całkowitą obliczono uwzględniając umiejscowienie i wielkość guza, obecność narządów krytycznych oraz otrzymaną poprzednio dawkę z teleterapii. Średnia dawka całkowita wyniosła 20 Gy. Okres 18 miesięcy bez objawów choroby przeżyło 7 (43,7%) chorych. Powikłania po leczeniu, które zaobserwowano to: odczyn popromienny w pochwie z przetoką (u 2 chorych), dysuria (3 chore), nocturia (2 chore), biegunka (3 chore), większość chorych odczuwała ból w miednicy podczas leczenia.

Klimek i wsp. (17) omówili wyniki leczenia uzupełniającego po histerektomii 110 chorych na raka trzonu macicy. Dawka całkowita z brachyterapii PDR wynosiła 21 Gy, u 67 chorych (61%) dodatkowo zastosowano napromienianie z zewnątrz. Średni czas obserwacji wynosił 15 miesięcy – niepowodzenie loko-regionalne wystąpiło w tym okresie u 3 chorych (2,7%). Wczesne odczyny popromienne w pochwie i odbytnicy wystąpiły odpowiednio u 5 i 4 chorych (8,2%). Późne odczyny popromienne stwierdzono w pochwie u 1 chorej, w odbytnicy u 5 chorych, w pęcherzu moczowym u 2 chorych (5,5%). U jednej chorej wystąpił odczyn popromienny w odbytnicy w stopniu czwartym. W okresie obserwacji u trzech chorych (2,7%) stwierdzono wznowę lokoregionalną. W okresie obserwacji nie stwierdzono wznowy w pochwie.

W kolejnym doniesieniu (21) omówiono wyniki brachyterapii PDR 23 chorych na raka szyjki macicy, 6 na raka trzonu macicy, 3 na raka pochwy. Dawki na impuls sięgały od 0,4 do 0,8 Gy/h, wyższe dawki stosowano po uwzględnieniu zaawansowania klinicznego nowotworu. Dawki całkowite różniły się znacznie w zależności od poprzednio otrzymanej dawki z teleterapii. Większość chorych przeżyła rok bez objawów choroby. W trzech przypadkach stwierdzono ostry odczyn popromienny (stan zapalny, infekcje, ból), w jednym późnym powikłaniem był długo utrzymujący się ból w miednicy.

Serkies i wsp. (26) przedstawili wyniki paliatywnej brachyterapii PDR 7 chorych na raka szyjki macicy i 11 chorych na raka trzonu macicy. Metodę PDR, zamiast metody LDR stosowanej dotąd rutynowo, zaproponowano chorym ze względu na medyczne przeciwwskazania do długotrwałego unieruchomienia oraz odmawiającym tak długiego leczenia. W 11 przypadkach brachyterapia była częścią leczenia skojarzonego, dwoje chorych na raka trzonu macicy było poddane brachyterapii pooperacyjnie na okolicę

szczytu pochwy, 5 pozostałych chorych było leczonych z powodu wznowy w obrębie pochwy raka szyjki macicy lub trzonu macicy. Dawka na impuls co godzinę wynosiła od 0.5 do 2.5 Gy. W 4 przypadkach celem skrócenia całkowitego czasu leczenia stosowano impulsy od 4 do 6 Gy co godzinę. U 4 chorych na raka trzonu macicy wykonano po 10 założeń w dawce 7.5 do 10 Gy (10 impulsów o godzinę) stosując aplikator Simona. Brachyterapię wykonywano raz lub dwa razy w tygodniu. U 11 na 18 chorych uzyskano całkowitą remisję w okresie obserwacji od 6 do 13 miesięcy, troje zmarło z powodu progresji choroby w 7, 10 i 15 miesiącu obserwacji, dwoje zmarło z innych przyczyn, jedną chorą stracono z obserwacji.

Swift i wsp. (31) leczyli metodą PDR 65 chorych z nowotworami miednicy mniejszej stosując 0.40–0.85 Gy/na impuls. Odsetek poważnych ostrych powikłań wyniósł 6.5%. Poważne późne powikłania zaobserwowano u 15% chorych w ciągu 2 lat. Długotrwałą kontrolę miejscową uzyskano w 48 przypadkach.

Rogers i wsp. (25) leczyli 52 chorych na raka szyjki macicy metodą PDR stosując 0.55 Gy/na impuls łącząc brachyterapię z teleterapią. Średnia dawka podana metodą EBRT wynosiła 45 Gy w 22 frakcjach, łącznie z brachyterapią 75.8 Gy (średniokalkowa) lub 84.1 Gy na punkt A (średniokalkowa). Wystąpiły powikłania 4 – go stopnia u dwóch chorych (przetoka pęcherzowo – pochwowa, przetoka odbytniczo – pochwowa), 3 – go stopnia – u jednej chorej (krwiomocz) i 2 – go stopnia u 5 chorych. 4 lata bez objawów choroby przeżyło 66% chorych

Jensen i wsp. (16) opisali wyniki leczenia metodą brachyterapii PDR (0.6 Gy/na impuls) 34 chorych z zaawansowanym rakiem narządów rodnych (n = 12) lub wznową (n = 22). W grupie było 25 chorych na raka szyjki macicy, 7 – na raka trzonu macicy, 2 – na raka sromu. Dawka z EBRT wynosiła 46 Gy/23 frakcje, z brachyterapii – 30 Gy, 1 impuls na godzinę po 0.6 Gy. Przeżycie całkowite 1– i 2-letnie wynosiło 71% i 63%, odpowiednio, w tym dla chorych z zaawansowanym rakiem 1– letnie przeżycie wynosiło 58%, dla chorych ze wznową – 85%. Metoda w połączeniu z teleterapią była efektywna, jednak wystąpiły dość liczne powikłania ostre i późne, u 10 chorych wystąpiły przewlekłe powikłania III stopnia (n = 17) zależne od objętości napromienianej.

Tabela I. Protokoły leczenia – brachyterapia PDR – rak szyjki macicy

Charakter leczenia	Wskazania (Stopień kliniczny)	Aplikator	Punkt referencyjny	Dawka na impuls (zakres)	Częstość impulsów	Dawka całkowita (zakres)
Leczenie radykalne	Stopień I – IV + teleterapia	sonda + 2 ovoidy sonda + walec	punkt A,B	1-1.2 Gy/impuls	1h	40 – 50 Gy
Leczenie uzupełniające	Stopień I – II + teleterapia	walec / 2 ovoidy	izodoza referencyjna, 0.5 cm od powierzchni aplikatora	1-1.2 Gy/impuls	1h	40 Gy
Leczenie paliatywne	Stopień IV + teleterapia	sonda + 2 ovoidy sonda + walec	pkt A,B	1-1.2 Gy/impuls	1h	25 – 50 Gy

Gy – Grey, jednostka dawki pochłoniętej

Tabela II. Protokoły leczenia – brachyterapia PDR – rak trzonu macicy

Charakter leczenia	Wskazania (Stopień kliniczny)	Aplikator	Punkt referencyjny	Dawka na impuls (zakres)	Częstość impulsów	Dawka całkowita (zakres)
Leczenie radykalne	Teleterapia + Stopień I – III	sonda + sonda sonda + 2 ovoidy sonda + walec	izodoza referencyjna + punkt A	1-1.2 Gy/ impuls	1h	40 – 50 Gy
Leczenie uzupełniające	Stopień I – II + teleterapia	walec 2 ovoidy	izodoza referencyjna 0.5 cm od powierzchni aplikatora	1-1.2 Gy/ impuls	1h	40 Gy
Leczenie paliatywne	Stopień IV + teleterapia	sonda + sonda sonda + 2 ovoidy sonda + walec	izodoza referencyjna + punkt A	1-1.2 Gy/ impuls	1h	25 – 50 Gy

Tabela III. Protokoły leczenia – brachyterapia PDR – rak pochwy

Charakter leczenia	Wskazania (Stopień kliniczny)	Aplikator	Punkt referencyjny	Dawka na impuls (zakres)	Częstość impulsów	Dawka całkowita (zakres)
Leczenie radykalne	Stopień I – III + teleterapia	walec, igły	izodoza referencyjna	1-1.2 Gy/ impuls	1h	30 – 50 Gy
Leczenie uzupełniające	Stopień I + teleterapia	walec, igły	izodoza referencyjna	1-1.2 Gy/ impuls	1h	30 – 50 Gy
Leczenie paliatywne	Stopień IV + teleterapia	walec, igły	izodoza referencyjna	1-1.2 Gy/ impuls	1h	30 – 50 Gy

W tabelach I–III przedstawiono schematy brachyterapii PDR stosowane w Wielkopolskim Centrum Onkologii w leczeniu raka szyjki macicy, raka trzonu macicy i raka pochwy.

PODSUMOWANIE

Brachyterapia PDR jest nową metodą leczenia zastępującą stopniowo brachyterapię LDR. Aparatura do LDR nie jest już produkowana od kilku lat. Przyczyny tego są natury technicznej (przestarzała technologia), klinicznej (opisane powyżej), ekonomicznej (nieopłacalność produkcji). Wprowadzanie do praktyki klinicznej brachyterapii PDR spowodowane jest dążeniem do poprawy indeksu terapeutycznego (większy odsetek uszkodzonych komórek wraz z dobrą ochroną tkanek zdrowych w PDR), dążeniem do zamiany pneumatycznego ładowania źródeł procesami automatycznymi sterowanymi przez komputer oraz wolą zapewnienia choremu i personelowi jak najlepszej osłony radiacyjnej. Brachyterapia LDR stosowana przez dziesięciolecia była przedmiotem wielu badań. Ze względu na wprowadzanie do praktyki klinicznej dopiero od 1992 roku brachyterapii PDR przeprowadzono niewiele badań porównujących LDR z PDR, łączna liczba publikacji na ten temat nie przekracza kilkunastu. Wyniki wszystkich tych badań

potwierdzają tezę o możliwości zastosowania PDR zamiast LDR i o dużej przydatności klinicznej brachyterapii PDR.

PULSED DOSE RATE BRACHYTHERAPY – A REVIEW OF CLINICAL APPLICATIONS IN THE TREATMENT OF GYNECOLOGICAL MALIGNANCIES

J. Skowronek, A. Roszak, E. Cikowska-Woźniak

Summary:

Pulsed Dose Rate (PDR) treatment is a new brachytherapy modality that combines physical advantages of High-Dose-Rate (HDR) technology (isodose optimization, radiation safety) with the radiobiological advantages of Low-Dose-Rate (LDR) brachytherapy. Pulsed brachytherapy consists of using a stronger radiation source than for LDR brachytherapy and is giving a series of short exposures of 10 to 30 minutes in every hour to approximately the same total dose in the same overall as with the LDR. Modern afterloading equipment offers some advantages over interstitial or intracavitary insertion of separate needles, tubes, seeds or wires. Isodose volumes in tissue can be created flexibly by a combination of careful placement of the catheter and adjustment of the dwell times of the computerized stepping source. Automatic removal of the radiation sources into a shielded safe eliminates radiation exposures to staff and visitors. Radiation exposure is also eliminated to the staff who formerly loaded and unloaded a multiplicity of radioactive sources into the catheters, ovoids, tubes etc.

This retrospective study based on summarized clinical investigations analyses the feasibility, reasons for introducing PDR brachytherapy, preliminary results of PDR brachytherapy in treatment of gynecological malignancies and proposed treatment schema.

PIŚMIENNICTWO

1. „Activity” – *Nucleotron Special Report*. 1994, Nr 5. — 2. Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 180-190. — 3. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionated high dose rate versus low dose rate regimens for intracavitary technique of the cervix. *Br J Radiol* 1991; 64: 133-141. — 4. Brenner DJ, Hall EJ, Randers-Pehrson G et al. Quantitative comparisons of continuous and pulsed low dose rate regimens in a model late-effect system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 905-910. — 5. Brock A, Prager W, Pohlmann S, Friedrich K. The initial results on the radiobiological comparability of continuous LDR irradiation and PDR irradiation using a guinea pig skin animal model. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 641-645. — 6. Chen CZ, Huang Y, Hall EJ, Brenner DJ. Pulsed brachytherapy as a substitute for continuous low dose rate: an in vitro study with human carcinoma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 137-143. — 7. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol* 1998; 71: 465-483. — 8. De Pree C, Popowski Y, Weber D et al. Feasibility and tolerance of pulsed dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 971-976. — 9. Erickson B, Schadley JF. In vitro test of the pulsed cytotoxic equivalence between pulsed dose rate, and continuous low dose rate. *Radiat Oncol Invest* 1996; 3: 217-224. — 10. Fowler JF, Mount M. Pulsed brachytherapy: the conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 661-669. — 11. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Gerbaulet A, Potter R, Mazon J-J, Meertens H, Van Limbergen E (eds). ESTRO, Bruksela 2002. — 12. Hall EJ, Brenner DJ. Pulsed dose rate brachytherapy: can we take advantage of new technology? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 511-512. — 13. Harms W, Peschke P, Weber KJ et al. Dose-dependent differential effects of low and pulsed dose-rate

brachytherapy in a radioresistant syngenic rat prostate tumour model. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 617-623. — 14. Haustermans K, Fowler J, Landuyt W et al. Is pulsed dose rate more damaging to spinal cord of rats than continuous low dose rate? *Radiother Oncol* 1997; 45: 39-47. — 15. Hensley FW, Fritz P, Berns C et al. Physical aspects and treatment planning for PDR afterloading moulds. *Curr Oncol* 1997; 4 (Suppl.1): 16-19. — 16. Jensen PT, Roed H, Engelholm SA, Rosendal F. Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy as salvage treatment of locally advanced or recurrent gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1041-1047. — 17. Klimek M, Urbański K, Góra E et al. Rak trzonu macicy – wstępna ocena tolerancji pooperacyjnej pulsacyjnej brachyterapii. *Rep Pract Oncol Radioth* 2001; 2: 95-98. — 18. Lartigau E. Is „pulse dose rate” curietherapy comparable to low dose rate brachytherapy? *Bull Cancer Radiother* 1995; 82: 336-339. — 19. Lea DE, Catcheside DG. The mechanism of the induction by radiation of chromosome a benationsin tradescantia. *J Genet* 1942; 44: 216-245. — 20. Mason KA, Thames HD, Ochran TG et al. Comparison of continuous and pulsed low dose rate brachytherapy: Biological equivalence in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 667-671.

21. Mould RF, Battermann JJ, Martinez AA, Speiser BL. *Brachytherapy – from Radium to Optimization*. Nucletron B.V. 1994. — 22. Pierquin B, Marinello G. *A Practical Manual of Brachytherapy*, Madison, Wisconsin. Medical Physics Publishing, 1996. — 23. Pomp J, Woudstra EC, Kampinga HH. Pulsed dose rate and low dose rate brachytherapy: Comparison of sparing effects in cells of a radiosensitive and a radioresistant cell line. *Radiat Res* 1999; 151: 449-453. — 24. Raaphorst GP, Ng CE, Smith D, Niedbala M. Evidence for adaptive response and implication in pulse-simulated low-dose-rate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1139-1144. — 25. Rogers CL, Freel JH, Speiser BL. Pulsed low dose rate brachytherapy for uterine cervix carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 95-100. — 26. Serkies K, Badzio A, Sawicki T et al. PDR brachytherapy: a report on one-year clinical experience at the Medical University of Gdańsk. *Rep Pract Oncol Radioth* 2001; 3: 135-140. — 27. Sethi T, Dixon B, Flynn A, Ash DV. Continuous, pulsed or single acute irradiation of a transplanted rodent tumour model. *Radiother Oncol* 1997; 43: 203-209. — 28. Skowronek J, Piotrowski T. Brachyterapia nowotworów metodą Pulsed Dose Rate – opis metody oraz przegląd wskazań do leczenia. *Przeg Lek* 2002; 59: 31-36. — 29. Skowronek J, Piotrowski T, Zwierzchowski G. PDR brachytherapy – describing of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radioth* 2001; 4: 197-202. — 30. Sminia P, Schneider CJ. From continuous low dose rate brachytherapy to pulsed brachytherapy. *Exp Strahlenther Klin Strahlenbiol* 1996; 5: 146-147.

31. Swift PS, Purser P, Roberts LW et al. Pulsed low dose rate brachytherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 811-817. — 32. Van Hinsberg M. Biological equivalence of stepping source versus wire source dosage according to the LQ model. *Radiother Oncol* 1998; 46: 333-334. — 33. Visser AG, van den Aardweg GJM, Levendag PC. Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 497-505.

Otrzymano: 2004-08-26

Zaakceptowano do druku: 2004-12-01

ADRES AUTORÓW: Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii,
ul. Garbary 15 61866 Poznań,
e-mail: janusko@priv6.onet.pl

HASŁA PRZEDMIOTOWE: brachyterapia PDR, nowotwory ginekologiczne, wskazania do leczenia

KEY WORDS: PDR brachytherapy, gynecological malignancies, indications for treatment