

Janusz SKOWRONEK<sup>1</sup>  
Tomasz PIOTROWSKI<sup>2</sup>

## Brachyterapia nowotworów metodą Pulsed Dose Rate – opis metody oraz przegląd wskazań do leczenia

### Pulsed Dose Rate Brachytherapy – method description and review of clinical applications

<sup>1</sup> Oddział Radioterapii Ogólnej  
Ordynator: Dr med. *Maria Kubaszewska*

<sup>2</sup> Zakład Fizyki Medycznej  
Kierownik: Dr hab. *Julian Malicki*

Wielkopolskie Centrum Onkologii  
Dyrektor: Dr hab. *Julian Malicki*

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
brachyterapia PDR  
opis metody  
zastosowanie kliniczne

**Additional key words:**  
PDR brachytherapy  
method of treatment  
clinical applications

Brachyterapia metodą Pulsed Dose Rate (PDR) jest nową metodą leczenia umożliwiającą skojarzenie korzystnych fizycznych właściwości metody HDR (optymalizacja rozkładu izodoz, ochrona radioterapeutyczna) z radiobiologicznymi cechami metody LDR. Podstawową cechą tej metody jest zastosowanie źródła o wyższej aktywności niż w przypadku brachyterapii LDR oraz podawanie dawki w postaci serii krótkich (10 do 30 minut) impulsów co godzinę. Dawka całkowita oraz czas leczenia nie odbiegają od stosowanych w leczeniu LDR. Nowoczesny system ładowania źródeł („afterloading”) ma wiele zalet w porównaniu z tradycyjnym zakładaniem oddzielnych źródeł do cewników, igieł, przewodnic. Rozkład izodoz może być starannie zaplanowany przy pomocy komputerowych systemów planowania leczenia. Automatyczne ładowanie i wycofywanie źródła w okresie przerwy pomiędzy impulsami zwiększa ochronę przed napromieniowaniem dla personelu i odwiedzających chorego. Ponadto unika się przygotowywania źródeł przez personel. W pracy opartej na dostępnych publikacjach omówiono cechy brachyterapii PDR, zasady jej stosowania, różnice w stosunku do innych metod brachyterapeutycznych oraz nieliczne, jak dotąd, wyniki leczenia tą metodą.

#### Wstęp

Brachyterapia metodą PDR (*Pulsed Dose Rate Brachytherapy*) jest znana i stosowana od początku lat 90-tych, niemniej jednak w niewielu ośrodkach onkologicznych opublikowano dotąd wyniki leczenia nowotworów tą metodą [1,4,9,18]. W Polsce aparaturę do brachyterapii PDR posiadają 4 ośrodki: oddziały Instytutu Onkologii w Krakowie i Gliwicach, Klinika Onkologii i Radioterapii AM w Gdańsku oraz Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu. Podstawową przyczyną opracowania i wprowadzenia brachyterapii PDR była próba zastąpienia ciągłego napromieniania izotopami promieniotwórczymi o niskiej aktywności stosowanymi w metodzie LDR (*Low Dose Rate*) napromienianiem impulsami z zapla-

Pulsed Dose Rate (PDR) treatment is a new brachytherapy modality that combines physical advantages of high-dose-rate (HDR) brachytherapy (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 given in a series of short exposures of 10 to 30 minute intervals in every hour to approximately the same total dose 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 exposure 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 investigation analyses evaluates the feasibility, differences between methods of brachytherapy and preliminary oncologic results of PDR brachytherapy.

nowaną przerwą przy zastosowaniu izotopów o wyższej aktywności. Po raz pierwszy leczono chorych tą metodą w San Francisco w 1992 roku.

W metodzie tej podczas każdego impulsu do wszystkich założonych przewodnic jest wprowadzane pojedyncze źródło izotopu (podobnie jak w metodzie HDR – *High Dose Rate*), które umiejscawiane jest na podstawie zaplanowanego wcześniej obszaru do leczenia oraz pod kontrolą komputerowego systemu planowania leczenia [3,4,5,13]. Źródło przesuwa się wzdłuż osi przewodnicy na zaplanowaną odległość. Odległość ta w przybliżeniu odpowiada rozmiarom guza. Wielkość dawki można regulować poprzez wydłużenie czasu trwania impulsu oraz zwiększenie liczby impulsów.

Adres do korespondencji:  
Dr n. med. Janusz Skowronek  
I Oddział Radioterapii Ogólnej  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
61866 Poznań, ul. Garbary 15  
Tel. (+61) 8540654  
e-mail: [janusko@priv6.onet.pl](mailto:janusko@priv6.onet.pl)

Pozwala to na skojarzenie korzystnych fizycznych właściwości metody HDR (lepszą optymalizacją rozkładu izodod w obszarze leczonym, ochrona radiacyjna personelu) z pozytywnymi radiobiologicznymi cechami metody LDR (lepsza ochrona zdrowych tkanek) [4,24]. W przeciwieństwie do metody LDR, metoda PDR stwarza choremu oraz opiekującemu się nim personelowi lepszy komfort leczenia poprzez występowanie przerw między impulsami. Personel może zająć się chorym w czasie przerwy bez przerywania leczenia. Poprzez wydłużenie czasu trwania impulsu można również skrócić czas trwania leczenia.

W porównaniu do metody HDR niewątpliwą przewagą jest możliwość rezygnacji z budowy bunkra niezbędnego w przypadku stosowania źródeł o wysokiej aktywności.

### Zasady stosowania brachyterapii PDR:

*Brenner i Hall* [3] oraz *Fowler i Mount* [5] opracowali zasady stosowania dla metody PDR na podstawie obserwacji efektu radiobiologicznego uzyskiwanego metodą LDR w tkankach guza oraz zdrowych:

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 mają długość około 10 minut.

Przykładowo, jeżeli w metodzie LDR podaje się 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 ok.10 minut w każdej godzinie.

### Radiobiologiczne aspekty metody PDR

Brachyterapia PDR pozwala na wykorzystanie zdolności naprawy komórkowej (naprawy uszkodzeń popromiennych) podobnie do metody LDR, jednocześnie jej przewagą jest przesuwanie się źródła wzdłuż leczonego obszaru, co korzystnie wpływa na ochronę zdrowych tkanek [13,19,24]. Podwyższanie dawki frakcyjnej zwiększa liczbę unieszkodliwionych komórek nowotworowych, wpływa jednak na wzrost częstości późnych powikłań w tkankach zdrowych. Późne powikłania (odczyny) po radioterapii są rozpoznawane po okresie 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Z tego powodu, 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 komórkach zdrowych [4,5]. Ten sam efekt powoduje wprowadzenie przerw pomiędzy impulsami. Zmniejszenie odsetka unieszkodliwianych komórek jest rekompensowane lepszą ochroną późno reagujących zdrowych tkanek. Ma to szczególne znaczenie w przypadku leczenia ra-

dykalnego, mniejsze w przypadku paliatywnego, gdzie nadal przewagę zachowuje HDR.

Rycina 1 ilustruje zdolność do naprawy uszkodzeń subletalnych komórek (uszkodzeń mogących ulec naprawie) w tkankach zdrowych w zależności od mocy dawki. Mniejsza moc dawki (podawanej we frakcjach z planowaną przerwą – metoda PDR) pozwala zwiększyć odsetek komórek ulegających naprawie.

Rycina 2 przedstawia izoeffekt (efekt biologiczny napromieniania) dla dwóch sposobów podawania dawki: frakcjonowanego i ciągłego. Frakcjonowane podawanie dawki pozwala na skrócenie czasu leczenia oraz mniejsze pochłanianie dawki w tkankach zdrowych.

Przy zachowaniu zasad proponowanych przez *Brennera i Fowlera* efekt radiobiologiczny PDR powinien być podobny do efektu uzyskiwanego metodą LDR dla wszystkich tkanek nowotworowych oraz wcześniej i późno reagujących odczynem tkanek zdrowych [1,3,5,13]. Wnioski te oparte są ponadto na wynikach pomiarów współczynnika alfa/beta (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 – określa zdolność komórek do regeneracji uszkodzeń i szybkości podziałów komórkowych). Wartości współczynnika alfa/beta dla guzów oraz dla zdrowych tkanek (z przewagą późnych odczynów) są podobne do uzyskiwanych w badaniach *in vitro* i dotyczy to obu (LDR i PDR) opisywanych metod [23], pomiary współczynnika T 1 są natomiast oparte na danych eksperymentalnych.

### Techniczne aspekty brachyterapii PDR

W porównaniu do brachyterapii LDR metoda PDR daje szereg korzyści przedstawionych w tabeli I.

Wśród wad tej metody wymienia się: ryzyko odkształcenia oraz przesunięcia prowadnic podczas wielogodzinnej terapii, ryzyko wynikające z wielokrotnego wsuwania i wysuwania źródeł do tej samej prowadnicy oraz konieczność hospitalizacji chorych zwiększającej koszty leczenia.

W metodzie PDR stosuje się **izotop promieniotwórczy Irydu 192** o aktywności 15-37 GBq (0,5-1 Ci). Źródło jest umieszczone w kapsule o średnicy 1,1 mm i długości 2,5 mm. Aktywność tego izotopu umożliwia podanie w ciągu godziny dawki 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 z powodu woli skrócenia całkowitego czasu przebywania prowadnicy wewnątrz oskrzeli.

Podstawowymi **cechami izotopu Irydu 192** (rycina 3) są:

1. niewielkie, cienkie źródła,
2. krótki okres półrozpadu (ok.74 dni),

Tabela I

### Spodziewane korzyści zastosowania brachyterapii PDR w porównaniu do brachyterapii LDR.

(Advantages of PDR-brachytherapy in comparison with LDR-brachytherapy).

|   |  |
|---|--|
| 1 | lepsza ochrona dla personelu   |
| 2 | brak konieczności przygotowania źródła   |
| 3 | brak kontaktu ze źródłem   |
| 4 | lepsza optymalizacja rozkładu dawki  |
| 5 | tylko jedno źródło wymieniane co trzy miesiące   |
| 6 | możliwość stosowania różnych metod leczenia (śródtkankowa, śródjamowa, śródoperacyjna) przy pomocy jednego aparatu [4, 6, 8] |

3. niska energia (0,35 MV) ułatwiająca ochronę personelu oraz zmniejszająca ryzyko dla chorego,

4. system *afterloading* zwiększający ochronę personelu i zapewniający lepsze geometryczne odzwierciedlenie dawki [13].

W dostępnych **systemach obliczeniowych** nadal często stosowany jest system **Paryski** wraz z modyfikacjami, który oparty jest na następujących założeniach:

1. aktywność liniowa winna być taka sama wzdłuż osi oraz we wszystkich prowadnicach (liniach),

2. źródła winny być proste, równoległe założone i w równej odległości,

3. płaszczyzna centralna jest określona jako płaszczyzna zawierająca środkowe punkty wszystkich źródeł,

4. odległości pomiędzy źródłami mogą się różnić w zależności od rodzaju zastosowanego planu leczenia, natomiast w danym założeniu muszą być identyczne pomiędzy liniami.

W płaszczyźnie centralnej oblicza się wartości dwóch dawek:

1. **dawki podstawowej** (*basal dose rate*) – najniższej dawki średniej pomiędzy prowadnicami (liniami)

2. **dawki referencyjnej** (*reference dose rate*) – dawki odpowiadającej wartości w izodozie 85% dawki podstawowej w zaplanowanym układzie prowadnic (linii) [13].

Dotychczas ukazało się niewiele doniesień omawiających zasady kwalifikacji do leczenia oraz wyniki leczenia nowotworów przy zastosowaniu metody PDR. Tym bardziej warto je przedstawić. Omówiono również wybrane wskazania do leczenia wraz z proponowanymi schematami leczenia dla brachyterapii PDR (tabela II, III).

### Kliniczne zastosowanie brachyterapii PDR

#### 1. Rak przełyku

W jednym z doniesień omówiono wyniki brachyterapii PDR trzech chorych na raka przełyku [1]. W pierwszym przypadku chory był leczony z powodu wznowy po wcześniejszej teleterapii, dwóch innych leczono celem uzupełnienia dawki po podaniu wiązkami zewnętrznymi 56 Gy w 28 frakcjach na guz przełyku. Chorzy otrzymali dawkę 16 Gy liczoną w odległości 1 cm od osi aplikatora w ciągu 40 godzin (40 impulsów). Leczeniem uzyskano kilkumiesięczną poprawę stanu klinicznego chorych. Chorzy odży-

Tabela II

## Dotychczas stosowane metody frakcjonacji PDR w różnych umiejscowieniach nowotworu.

Fractionation schema in different tumor localisation.

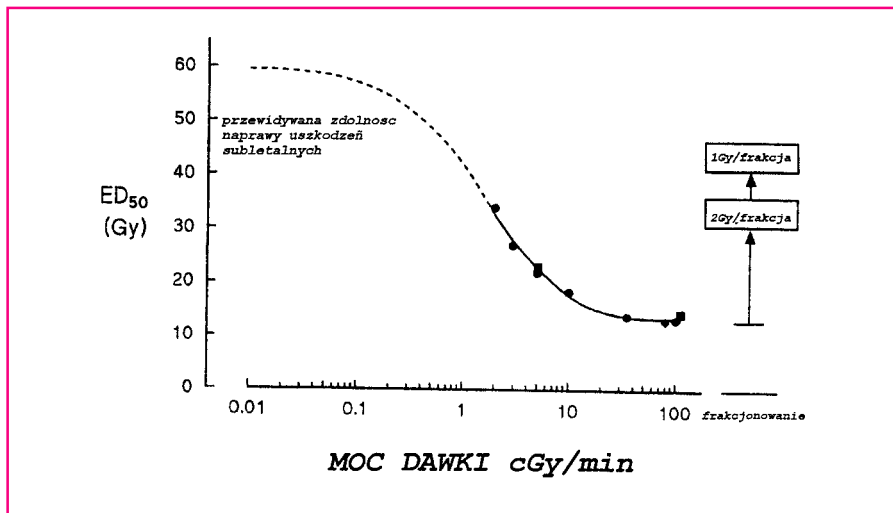
| umiejscowienie nowotworu   | Dawka łączna                 | Dawka na impuls                      | Częstość impulsu      | Łączny czas leczenia        | Uwagi   |
|--|------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|---|
| 1. Rak przełyku<br>a) leczenie paliatywne<br>b) uzupełnienie teleterapii   | 16-20 Gy<br>20 Gy            | 0,4 Gy<br>0,5 Gy                     | 1 h<br>1 h            | 40 - 50 h<br>20 h           | 2 fazy po 20-25 h<br>1 faza leczenia                    |
| 1. Rak oskrzela:<br>a) leczenie paliatywne<br>b) leczenie paliatywne (II)<br>c) uzupełnienie teleterapii                     | 25 Gy<br>10-15 Gy<br>5-12 Gy | 0,5-0,6 Gy<br>1-1,5 Gy<br>0,5-0,6 Gy | 0,5 h<br>1 h<br>0,5 h | 25 h<br>10-15 h<br>5 - 10 h | 1-2 fazy leczenia<br>1 faza leczenia<br>1 faza leczenia |
| 3. Rak narządów płciowych:<br>a) samodzielna brachyterapia<br>b) uzupełnienie teleterapii                                    | 60 Gy<br>20-230 Gy           | 0,4 -0,5 Gy<br>0,4-0,5 Gy            | 1 h<br>1 h            | 120-150 h<br>50-60 h        | 4-5 faz leczenia co 7 dni<br>2 fazy leczenia            |
| 4. Rak sutka:<br>a) jako "boost"<br>(uzupełnienie dawki) po teleterapii<br>c) leczenie skojarzone w zaawansowanym raku sutka | 10-25 Gy<br>20-30 Gy         | 0,5-1 Gy<br>0,5-1 Gy                 | 1 h<br>1 h            | 10-25 h<br>20-30 h          | 1 faza leczenia<br>1 faza leczenia                      |
| 5. Rak głowy i szyi<br>a) leczenie paliatywne<br>b) uzupełnienie teleterapii   | 20-30 Gy<br>20 Gy            | 0,5 Gy<br>0,5 Gy                     | 1 h<br>1 h            | 40-60 h<br>40 h             | 2 fazy leczenia<br>2 fazy leczenia                      |
| 6. Rak odbytu, odbytnicy:<br>a) leczenie radykalne<br>b) uzupełnienie teleterapii  | 60-70 Gy<br>16-20 Gy         | 0,4-0,5 Gy<br>0,4-0,5 Gy             | 1 h<br>1 h            | 120-140 h<br>40 h           | 4-5 faz leczenia co 7 dni<br>2 fazy leczenia            |

Tabela III

## Wskazania do brachyterapii PDR w poszczególnych umiejscowieniach nowotworu.

Indications for PDR-brachytherapy in different tumors.

| Umiejscowienie nowotworu                           | Wskazania do leczenia  |  | Przeciwwskazania   |
|--|--|--|--|
|  | Radykalne  | Paliatywne   |  |
| 1. Rak przełyku<br>[1,9,12,13,14,15]:              | w I i II st. zaawansowania klinicznego<br>– chorzy zdyskwalifikowani od zabiegu z powodu:<br>a) lokalizacji w części szyjnej<br>b/ p-wskazań medycznych<br>c) braku zgody chorego  | 2. chorzy w starszym wieku<br>3. chorzy wyniszczeni<br>4. chorzy z odległymi przerzutami<br>5. chorzy ze wznową po teleterapii -<br>chorzy z progresją po teleterapii  | 2. przetoka przełykowo-tchawicza   |
| 2. Rak oskrzeli<br>[1,5,10,16]:                    | 1. jako podwyższenie dawki po teleradioterapii celem zwiększenia prawdopodobieństwa wyleczenia<br>2. choroba o zaawansowaniu T1-3 N1-3 M0  | 1. wznowa miejscowa po uprzedniej teleterapii<br>2. chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem oskrzela nie leczeni promieniami z objawami choroby, głównie z dusznością wywołaną miejscową obturacją drzewa oskrzelowego | 1. guz zlokalizowany w części obwodowej płuca<br>2. guz Pancoasta<br>3. zespół żyły głównej górnej<br>4. masywne krwioplucie   |
| 3. Nowotwory narządów płciowych [1,4,6,13,17]:     | alternatywnie do wskazań w brachyterapii LDR   | alternatywnie do wskazań w brachyterapii LDR   |  |
| 4. Rak piersi<br>[1,4,5,6,10,13,19]:               | 1. Jako leczenie uzupełniające po teleterapii i po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym (kwadrantektomia, tumorectomia).<br>Warunek: oddzielne cięcie chirurgiczne dla tumorectomii i limfadenektomii<br>a) brachyterapia jako "boost" jedną frakcją po 7 dniach po zakończeniu teleterapii<br>b) brachyterapia w okresie pooperacyjnym poprzedzająca teleterapię (elastyczne prowadnice są zakładane w trakcie zabiegu, brachyterapia stosowana jest w okresie dwóch tygodni po zabiegu)<br>2. Brachyterapia jako element radioterapii w przypadku zaawansowanego raka sutka (z wyjątkiem T4). Chore z guzem w III stopniu klinicznym, po indukcyjnej chemioterapii, chore nie zakwalifikowane do leczenia operacyjnego |  | 1 cm od ściany klatki piersiowej lub skóry – wyjątkiem jest rak przewodowy in situ – zaleca się wtedy dodatkowo objęciem planem leczenia brodawki i otoczki sutkowej |
| 5. Nowotwory głowy i szyi<br>[1,4,5,6,10,13,20,21] | 1. jako leczenie samodzielne, radykalne<br>2. jako leczenie uzupełniające po nie doszczętnym zabiegu chirurgicznym<br>3. jako podwyższenie miejscowe dawki po teleterapii  | 1. leczenie paliatywne wznowy po teleterapii   |  |
| 6. Rak odbytu, odbytnicy<br>[1,4,6,8,18,19]:       | 1. w guzach o zaawansowaniu T1,T2 i N0 brachyterapia alternatywnie do zabiegu * dawka łączna: 60-70 Gy<br>2. w bardziej zaawansowanych przypadkach leczenie skojarzone: chemioterapia (5-Fu, Mitomycyna C) + teleterapia (40-50 Gy).<br>* BRT po dwumiesięcznej przerwie (ze względu na powolną regresję guza oraz profilaktykę martwicy)  |  |  |



**Rycina 1**  
Zdolność do naprawy uszkodzeń subletalnych w tkankach zdrowych w zależności od mocy dawki napromieniania.

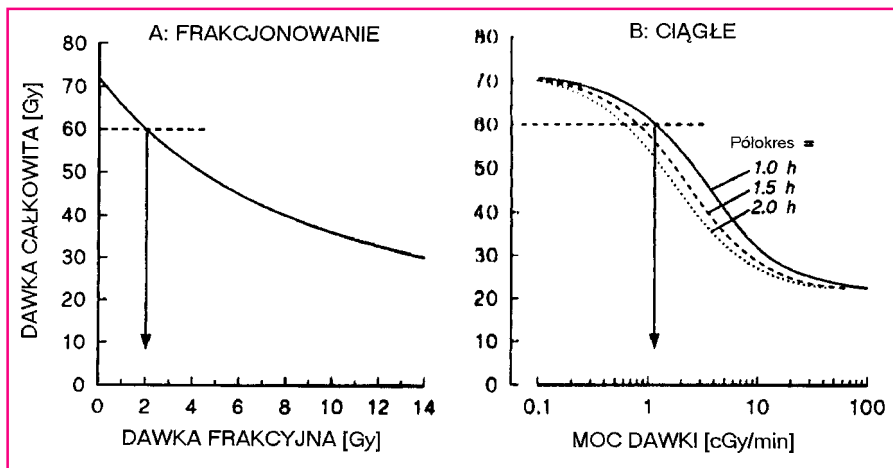
Prediction of the incomplete sublethal repair in health tissue in correlation with dose rate.

Linia przerywana – extrapolacja (przewidywana zdolność do naprawy uszkodzeń subletalnych przy zmniejszaniu dawki napromieniania).

ED<sub>50</sub> – wysokość dawki powodującej wystąpienie 50% uszkodzeń w komórkach

Boczna część wykresu – podobny efekt osiągnięty w napromienianiu frakcjonowanym przy wzroście dawki frakcyjnej z 2 do 1 Gy na frakcję.

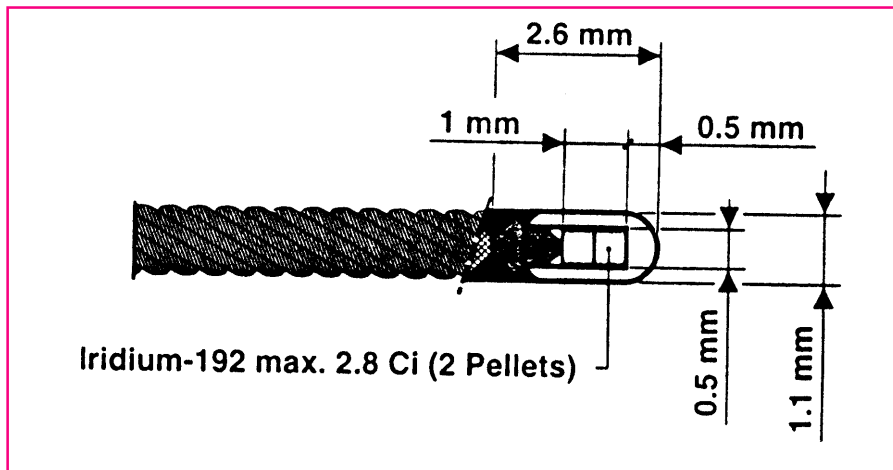
Gy – jednostka dawki pochłoniętej



**Rycina 2a i b**  
Krzywe izoeffektu dla dwóch sposobów podawania dawki: frakcjonowanego i ciągłego.

Isoeffect curves for two radiation exposure: fractionated and continuous.

Półokres – półokres naprawy komórkowej po 1, 1,5 i 2-óch godzinach od zakończenia napromieniania (określa zdolność uszkodzonych komórek do naprawy).



**Rycina 3**  
Schemat źródła irydu 192 stosowanego w brachyterapii PDR (microSelectron PDR).  
Iridium<sup>192</sup> (used in PDR brachytherapy) source schema.

wiani byli pozajelitowo. Największym problemem okazało się umocowanie prowadnicy – autorzy proponują przymocowanie prowadnicy do plastikowej maski na twarzy. W jednym przypadku jednak chory wypłuł prowadnicę przed otrzymaniem pełnej dawki.

## 2. Niedrobnokomórkowy rak oskrzela

W jednym z doniesień [1] opisano 8 chorych leczonych metodą PDR. Trzech chorych leczono z powodu krwiopłucia (uzyskano w tej grupie dobry efekt paliatywny), dwóch z powodu wznowy po teleterapii (uzyskano zmniejszenie dolegliwości). Trzech chorych z pierwotnym guzem wewnątrzskrzelowym leczono metodą skojarzoną z teleterapią – w dwóch przypadkach uzyskano całkowitą remisję guza, w jednym częściową remisję guza. Chorzy otrzymali dawkę od 6 do 25 Gy liczoną w odległości 1 cm od osi aplikatora i podaną w 10 do 50 impulsach co pół godziny. Impulsy stosowano co pół godziny w celu skrócenia całkowitego czasu przebywania aplikatora w oskrzelu.

## 3. Nowotwory narządów płciowych

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 metodą 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. Dawkę liczone 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.

W innym doniesieniu [4] opisano 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. [9] omówili wyniki leczenia uzupełniającego po histerektomii 110 chorych na raka trzonu macicy. Dawka całkowita z brachyterapii PDR wyniosła 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. Późne odczyny popromienne stwierdzono w pochwie u 1 chorej, w odbytnicy u 5 chorych, w pęcherzu moczowym u 2 chorych.

W kolejnym doniesieniu [13] 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.

#### 4. Rak piersi

Fritz i wsp. [6] przedstawili wyniki leczenia metodą PDR 65 chorych na raka piersi leczonego metodą skojarzoną – tumorektomią z uzupełniającą teleterapią. Do leczenia *boostem* PDR zakwalifikowano chore ze zbyt małym marginesem cięcia chirurgicznego lub jego brakiem, chore z rozległą komponentą nacieku wewnątrzprzewodowego, naciekiem naczyń limfatycznych, rakiem zrazikowym, z guzem o stopniu złośliwości histologicznej G III. Po podaniu dawki 50 Gy z teleterapii zastosowano leczenie metodą PDR w dawce całkowitej 20 Gy, stosując dawkę na impuls 1 Gy na godzinę. U jednej chorej zaobserwowano wznowę miejscową w okresie następnych 30 miesięcy. Tylko 2% chorych uznało efekt kosmetyczny leczenia jako zły, 87% natomiast jako bardzo dobry.

U 11% zaobserwowano zmiany skórne o charakterze teleangiektazji. Metodę PDR uznano jako metodę mogącą zastąpić inne metody podwyższania dawki na obszar łoża guza (*boost*).

de Pree i wsp. [4] opisali 2 chore leczone metodą PDR z powodu wznowy raka sutka. Dawka na impuls wynosiła 1 Gy, dawka całkowita 40 Gy. Obie chore przeżyły 18 miesięcy bez objawów choroby.

Harms i wsp. [8] przedstawili wyniki leczenia metodą PDR wznów po mastektomii. W grupie 58 chorych zakwalifikowanych do leczenia w 28 przypadkach wskazaniem było niecałkowite usunięcie wznowy, w 30 przypadkach zaawansowanie uniemożliwiające usunięcie chirurgiczne. Wszystkie chore były poprzednio napromieniane po mastektomii. Zastosowano dwa cykle leczenia po 20 Gy w odstępie 31 dni, dawkę liczone w odległości 5 mm od źródła. W 75% przypadkach uzyskano remisję miejscową trwającą 3 lata.

#### 5. Brachyterapia śródtkankowa w leczeniu nowotworów głowy i szyi

de Pree i wsp. [4] opisali wyniki brachyterapii PDR 17 chorych na nowotwór głowy i szyi – 1 na raka jamy ustnej, 5 ze wznową w tej okolicy, 1 na raka migdałka podniebiennego, 4 na raka wargi dolnej, 2 na raka języka, 1 ze wznową w tej okolicy i 3 z prze-

rzutami do węzłów chłonnych. Dawka na impuls wahała się od 0,4 do 1 Gy, dawka całkowita wynosiła średnio 41,1 Gy. 70,6% chorych przeżyło 18 miesięcy bez objawów choroby.

Obserwowane powikłania leczenia to: stany zapalne błony śluzowej (4 chorych), kserostomia (1 chorej), wtórne infekcje (3 chorych).

U jednego chorego leczonego z powodu wznowy w węzłach chłonnych wystąpiła martwica.

Levendag i wsp. [11] opisali wyniki brachyterapii 38 chorych na raka płaskonabłonkowego migdałka podniebiennego lub podniebienia miękkiego, z tego 19 chorych leczono metodą PDR. 11 chorych z tej grupy miało guz o zaawansowaniu klinicznym T3 lub T4. Chorzy ci poddani byli wcześniej teleterapii, dawka całkowita z teleterapii i brachyterapii wynosiła średnio 66 Gy (od 55 do 73 Gy). Podawano dawkę na impuls 2 Gy, 4 do 8 razy dziennie.

Grupę kontrolną stanowiło 72 chorych leczonych wyłącznie napromienianiem z zewnątrz (średnio do dawki 70 Gy). Tylko u 5/38 chorych stwierdzono wznowę miejscową (13%) w ciągu 3 lat obserwacji, trzech z nich skutecznie leczono chirurgicznie (*salvage surgery*). Zastosowana metoda brachyterapii (HDR, PDR) oraz zaawansowanie kliniczne nie miało wpływu na wyniki leczenia. W grupie leczonej wyłącznie napromienianiem z zewnątrz stwierdzono w 39% przypadkach (28/72) wznowę miejscową, tylko u trzech na 28 chorych można było zastosować zabieg ratujący (*salvage surgery*).

Strnad i wsp. [20] opisali wyniki leczenia metodą PDR 47 chorych na raka głowy i szyi. 40 chorych leczono radykalnie, 7 – paliatywnie. W pierwszej grupie w 24 przypadkach zastosowano jedynie brachyterapię PDR w dawce 50 Gy, w 16 przypadkach (dawka 24 Gy) połączono brachyterapię z teleterapią. Stosowano dawkę frakcyjną 50 lub 70 cGy w odstępach godzinnych. Po 12 miesiącach obserwacji w 37/40 przypadkach stwierdzono całkowitą remisję nowotworu, w 1 przypadku martwicę nabłonka, w 1 – martwicę kości.

#### 6. Rak odbytu, odbytnicy

Roed i wsp. [17] przedstawili wyniki brachyterapii PDR 17 chorych na raka odbytu. Wszyscy chorzy byli pierwotnie poddani teleterapii na okolicę odbytu oraz regionalnych węzłów chłonnych miednicy w dawce 46 Gy. Następnie w okresie od 7 do 33 dni rozpoczęto brachyterapię – podano na okolicę odbytu 25,2 Gy (42 impulsy po 0,6 Gy, jeden impuls na godzinę). U trzech chorych stwierdzono wznowę miejscową w okresie 12 miesięcy obserwacji, jednego wyleczono skutecznie operacyjnie, dwóch zmarło z powodu rozsiewu choroby. Istotnym powikłaniem było wystąpienie martwicy u 13 chorych, trwającej u części chorych nawet do 76 tygodni (średnio 43 tygodnie). 8 chorych wymagało założenia stomii. Przyczyną tak dużej liczby martwic była prawdopodobnie wysoka łączna dawka całkowita z tele- i brachyterapii.

de Pree i wsp. [4] opisali wyniki brachyterapii PDR 3 chorych na raka odbytnicy, 3 chorych na raka odbytu, 1 ze wznową w tej okolicy. Dawka na impuls wahała się od 0,4

do 1 Gy, dawka całkowita wyniosła średnio 20 Gy. 47% chorych przeżyło 18 miesięcy bez objawów choroby.

Powikłania leczenia, które zaobserwowano to: przetoka odbytniczo-pochwowa (1 chorej), włóknienie okołoodbytnicze (1 chorej), przewlekłe stany zapalne (2 chorych), włóknienie w obrębie esicy (1 chorej), biegunka (2 chorych), przemijające zaparcie (1 chorej).

Gerard i wsp. [7] przedstawili wyniki leczenia metodą PDR 19 chorych z płaskonabłonkowym rakiem odbytu leczonych wcześniej napromienianiem z zewnątrz do dawki całkowitej 44-50 Gy. Po 2-3 tygodniach przerwy stosowano metodę PDR w dawce 10 do 25 Gy, średnio 15 Gy. Wyższą dawkę podano w przypadku częściowej remisji po teleterapii. Dawka referencyjna na impuls wynosiła 0,5 Gy na godzinę. Wszyscy chorzy przeżyli rok obserwacji - u jednego stwierdzono w tym okresie wznowę.

#### Podsumowanie:

1. Brachyterapia PDR jest skuteczną alternatywną metodą leczenia w stosunku do brachyterapii HDR; metodę tę można zalecić za względu na lepszy komfort leczenia dla chorego oraz dla personelu.

2. W leczeniu paliatywnym brak jest dowodów na wyższość metody PDR nad metodą HDR.

3. Niewielka liczba opublikowanych wyników brachyterapii PDR nie pozwala na porównanie z wynikami uzyskanymi innymi metodami brachyterapii.

4. Podane schematy leczenia należy traktować jako przybliżone, z tego powodu niezbędne jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych.

5. Wyższe koszty leczenia związane z niezbędną hospitalizacją chorych są rekompensowane możliwością umieszczenia aparatu do PDR w pomieszczeniach do HDR, bez konieczności budowania wzmocnionych pomieszczeń, jak w przypadku HDR.

#### Piśmiennictwo

1. „Activity” - Nucletron Special Report. 1994, Nr 5
2. Akagi Y., Hirokawa Y., Kagemoto M. et al.: Optimum fractionation or High-Dose-Rate Endoesophageal Brachytherapy following external irradiation of early stage esophageal cancer. Int. J. Rad. Oncol. Phys. 1999, 43, 525.
3. Brenner D.J., Hall E.J.: Conditions for the equivalence of continuous to pulsed dose rate brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991, 20, 180.
4. de Pree Ch., Popowski Y., Weber D. et al.: Feasibility and tolerance of Pulsed Dose Rate interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999, 43, 971.
5. Fowler J.F., 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.
6. Fritz P., Berns C., Anton H.W. et al.: PDR brachytherapy with flexible implants for interstitial boost after breast-conserving surgery and external beam radiation therapy. Radiother Oncol. 1997, 45, 23.
7. Gerard J.P., Mauro F., Thomas L. et al.: Treatment of squamous cell anal canal carcinoma with pulsed dose rate brachytherapy. Feasibility study of a French cooperative group. Radiother Oncol. 1999, 51, 129.
8. Harms W., Kremien R., Hensley F.W. et al.: Results of chest wall reirradiation using pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy molds for breast cancer local recurrences. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001, 49, 205.



9. Klimek M., Urbański K., Góra E. et al.: Rak endometrium – wstępna ocena tolerancji pooperacyjnej pulsacyjnej brachyterapii. *Rep. Pract Oncol. Radioth.* 2000, 5, 10.
10. Kubicka I., Łyczek J., Kulik A. et al.: Rola brachyterapii w leczeniu raka przełyku. *Nowotwory.* 1998, 4, 701.
11. Levendag P.C., Schmitz P.I.M., Jansen P.P. et al.: Fractionated high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy: First clinical experience in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa and soft palate. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 1997, 38, 497.
12. Makarewicz R., Czechowicz W., Terlikiewicz J.: Wstępna ocena skuteczności paliatywnej brachyterapii u chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1995, 45, 260.
13. Mould R.F., Battermann J.J., Martinez A.A. et al.: Brachytherapy - from Radium to Optimization. Nucleotron B.V. 1994
14. Nag Subir: High Dose Rate Brachytherapy - a Textbook. New York. Futura Publishing Company Inc. Armonk, 1994.
15. Pierquin B., Marinello G.: A Practical Manual of Brachytherapy, Madison, Wisconsin. Medical Physics Publishing, 1996.
16. „Pulsed Brachytherapy Workshop. A Review”. *Current Oncology* 1997, 4, Suppl.1.
17. Roed H., Engelholm S.A., Svendsen L.B. et al.: Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. *Radiother Oncol.* 1996, 41, 131.
18. Serkies K., Sawicki T., Badzio A. i wsp.: Roczne doświadczenia własne w stosowaniu brachyterapii pulsacyjnej (PDR). *Rep. Pract. Oncol. Radioth.* 2000, 5, 11.
19. Speiser B.L., Mould R.F.: Brachytherapy for the 21st Century, Nucleotron B.V.; 1999.
20. Strnad V., Lotter M., Grabenbauer G. et al.: Early results of pulsed-dose-rate interstitial brachytherapy for head and neck malignancies after limited surgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 46, 27.
21. Swift P.S., Purser P., Roberts L.W. et al.: Pulsed low dose rate brachytherapy for pelvic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997, 37, 811-817.
22. Terlikiewicz J., Makarewicz R.: Brachyterapia w leczeniu raka przełyku. *Współczesna Onkologia* 1998, 9, 258.
23. Thames H.D., Bentzen S.M., Tureson I. et al.: Time factors in radiotherapy: a review of human data. *Radiother Oncol.* 1990, 19, 219.
24. Visser A.G., van den Aardweg G.J.M.J., Levendag P.C.: Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachy-therapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996, 34, 497.