

# **Modele radiobiologiczne w brachyterapii**

**Janusz Skowronek**

**Zakład Brachyterapii**

**Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań**

# Metody frakcjonowania

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) |            | ( 0,01 – 0,3 Gy/h) |

## Teleradioterapia:

1. konwencjonalna, dawki frakcyjne od 1.6 Gy do 3.0 Gy
2. hipofrakcjonowanie, dawki > 3 Gy
3. hiperfrakcjonowanie, dawki > 1 x dziennie, od 1.0 do 2.0 Gy
4. przyspieszone hiperfrakcjonowanie, CHART, etc.
5. stereotaksja
6. inne schematy

# „To boost or not to boost in radiotherapy“

*Bogusław Maciejewski, Rafał Suwiński, H. Rodney Withers,  
Jack Fowler, Jacek Fijuth, Nowotwory 2004; 5: 446–458*

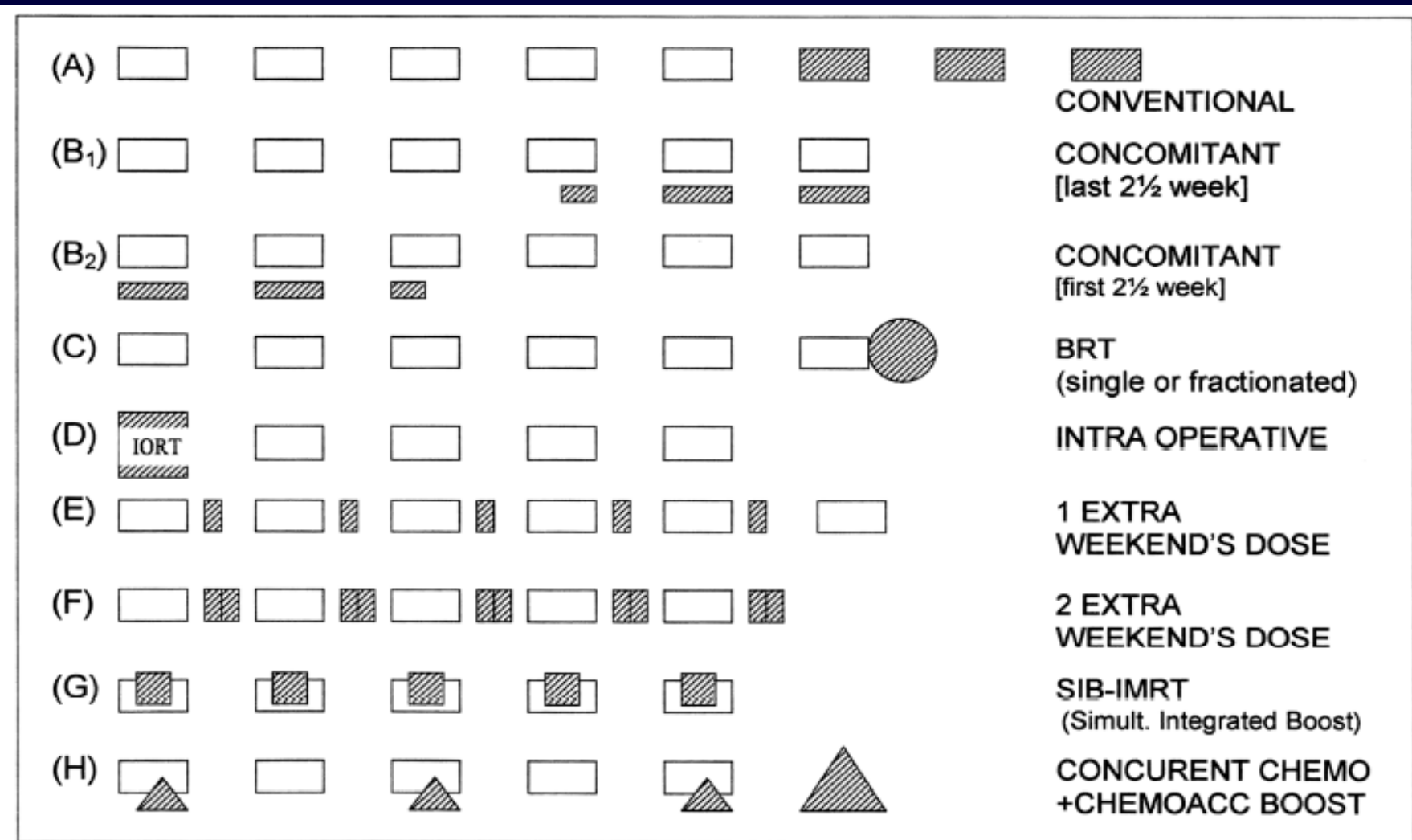


Figure 1. Graphical schemes of different “boost” regimens

## **Czynniki wpływające na efekt biologiczny w komórkach guza oraz tkanek zdrowych:**

- 1. dawka całkowita,**
- 2. całkowity czas leczenia,**
- 3. dawka frakcyjna (impulsu),**
- 4. długość przerwy między frakcjami (impulsami),**
- 5. współczynnik alfa/beta komórek targetu oraz tkanek zdrowych,**
- 6.  $T_{1/2}$  dla subletalnej naprawy komórkowej.**

# Radiobiologia

- 1. Te czynniki mają odmienne znaczenie w brachyterapii w porównaniu z konwencjonalną teleradioterapią.**
- 2. W brachyterapii wysoka dawka jest przekazywana w krótkim czasie, w niewielkiej liczbie frakcji, w niewielkiej objętości.**
- 3. Takie dawki nie są tolerowane przez objętości zdrowych tkanek zwykle napromieniane metodami teleradioterapii ze względu na efekt relacji dawka – objętość (*volume effect relationship*).**

# Radiobiologia

**Procesy radiobiologiczne zachodzące w ciągłej brachyterapii (LDR), hipofrakcjonowanej (HDR) i hiperfrakcjonowanej (PDR) są jednak podobne do procesów zachodzących we frakcjonowanej teleradioterapii.**

- 1. naprawa uszkodzeń niecałkowitych (sublethal damage),**
- 2. stopień oksigenacji guza (lub reoksygenacji)**

**} podstawowe mechanizmy zachodzące w brachyterapii**

# Radiobiologia

**1. Znaczenie wielkości dawki jest uzależnione od mechanizmów radiobiologicznych i jest niezależne w znacznym stopniu od metody implantacji aplikatorów i źródeł oraz od metody specyfikacji dawki.**

**Dwa najważniejsze czynniki biologiczne to:**

- 1. zdolność do naprawy uszkodzeń komórkowych ( $\alpha/\beta$ )**
- 2. kinetyka naprawy poszczególnych tkanek ( $T_{1/2}$ ).**

**2. Wzory matematyczne pozwalają na uproszczone opisy znaczenia wielkości dawki i mogą być wykorzystywane (w przybliżeniu) w ocenie zjawisk klinicznych.**

# Radiobiologia

## BT HDR

**Istotny związek między efektem biologicznym  
a wielkością dawki !!!**

**↑ dawki frakcyjnej od 6 Gy do 8 Gy powoduje**

**↑ względnej efektywności biologicznej:**

**- od 33% do 50% - wczesny odczyn**

**- 100% - późny odczyn**



# Współczynnik $\alpha/\beta$

**Współczynnik  $\alpha/\beta$  opisuje wrażliwość tkanek na zmianę dawki frakcyjnej lub mocy dawki ( $\alpha$  - letalne uszkodzenia komórek,  $\beta$  - subletalne).**

**Do połowy lat osiemdziesiątych posługiwano się wartościami  $\alpha/\beta$  oznaczonymi w badaniach radiobiologicznych.**

**W późniejszym okresie w wielu przypadkach wartości  $\alpha/\beta$  zostały potwierdzone przez badania kliniczne.**

- 1. Dla tkanek reagujących wczesnym odczynem (w ciągu dni) zakres wartości  $\alpha/\beta$  wynosi od 7 do 20 Gy.**
- 2. Dla tkanek reagujących późnym odczynem (w ciągu miesięcy lub lat) zakres wartości  $\alpha/\beta$  wynosi od 0.5 do 6 Gy.**
- 3. Wartość  $\alpha/\beta$  dla guzów nowotworowych jest podobna do wartości  $\alpha/\beta$  dla tkanek reagujących wczesnym odczynem.**

# WYBRANE WARTOŚCI $\alpha/\beta$ (1)

| <u>GUZY NOWOTWOROWE</u>                     | $\alpha/\beta$ [Gy] | AUTOR              |
|---|---------------------|--------------------|
| RAK GŁOŚNI                                  | > 9.9               | Harrison           |
| RAK JAMY USTNEJ I<br>GARDŁA ŚRODKOWEGO      | > 6.5 – 10.3        | Byhardt            |
| RAK PŁUCA (płaskonabłonkowy,<br>gruczołowy) | > 7.0               | Handa              |
| RAK SZYJKI MACICY                           | > 15.0              | Maciejewski        |
| RAK SKÓRY                                   | ~ 50 – 90           | Cox                |
| CZERNIAK                                    | > 13.9              | Watson             |
| TŁUSZCZAKOMIĘSAK                            | 8.5                 | Trott              |
| KRTAŃ                                       | 0.6                 | Bentzen            |
| MIGDAŁEK                                    | 0.4                 | Thames i Suit      |
| NOSOGARDŁO                                  | 14.5                | Rezvani et al.     |
|   | 7.2                 | Maciejewski et al. |
|   | 16.0                | Lee et al.         |

## WYBRANE WARTOŚCI $\alpha/\beta$ (2)

| <u>WCZESNY ODCZYN</u>               | $\alpha/\beta$ [Gy] | AUTOR                   |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| SKÓRA (rumień)                      | 8.8                 | Turreson & Thames, 1989 |
| SKÓRA (złuszczenie na mokro)        | 11.2                | Bentzen et al., 1996    |
| PŁUCO                               | 8.8                 | Cox, 1987               |
| ŚLUZÓWKA JAMY USTNEJ<br>(zapalenie) | 9.3                 | Denham et al., 1995     |
|                                     | 15.0                | Rezvani et al., 1991    |

## WYBRANE WARTOŚCI $\alpha/\beta$ (3)

| <u>PÓŹNY ODCZYN</u>   | $\alpha/\beta$<br>[Gy] | AUTOR                                |
|---|------------------------|--------------------------------------|
| <b>KRTAŃ (martwica chrząstki)</b>                           | <b>3.8</b>             | <b>Maciejewski et al., 1986</b>      |
|   | <b>3.4</b>             | <b>Henk &amp; James, 1978</b>        |
| <b>GARDŁO ŚRODKOWE (martwica, zwłóknienie bł. śluzowej)</b> | <b>4.5</b>             | <b>Horiot et al, 1988</b>            |
| <b>PĘCZERZ MOCZOWY (zwłóknienie)</b>                        | <b>1.8</b>             | <b>Maciejewski et al., 1990</b>      |
| <b>SKÓRA_(zwłóknienie)</b>                                  | <b>3.8</b>             | <b>Maciejewski et al., 1990</b>      |
| <b>(teleangiektazje)</b>                                    | <b>1.7</b>             | <b>Bentzen &amp; Overgaard, 1991</b> |
|   | <b>2.8</b>             | <b>Tureson &amp; Thames, 1989</b>    |
|   | <b>2.8</b>             | <b>Bentzen &amp; Overgaard, 1991</b> |
| <b>PŁUCO</b>  | <b>3.7</b>             | <b>Bentzen et al., 1989</b>          |
|   | <b>3.1</b>             | <b>Dubray et al.,1995</b>            |
| <b>SUTEK_(zwłóknienie, wciągnięcie brodawki)</b>            | <b>3.8</b>             | <b>Cox, 1987</b>                     |
|   | <b>2.5</b>             | <b>van Limbergen, 1989</b>           |
| <b>RDZEŃ KRĘGOWY</b>  | <b>&lt; 3.3</b>        | <b>Dische, 1981</b>                  |
| <b>JELITO GRUBE_przewężenie, perforacja)</b>                | <b>&gt; 2.2</b>        | <b>Bennet, 1978</b>                  |

## WYBRANE WARTOŚCI $\alpha/\beta$ (4)

| <u>PÓŹNY ODCZYN</u>   | $\alpha/\beta$ [Gy] | AUTOR                           |
|---|---------------------|---------------------------------|
| <b>KRTAŃ (martwica chrząstki)</b>                           | <b>3.8</b>          | <b>Maciejewski i wsp., 1986</b> |
|   | <b>3.4</b>          | <b>Henk i James, 1978</b>       |
|   | <b>&lt; 4.4</b>     | <b>Horiot i wsp., 1972</b>      |
|   | <b>&lt; 4.2</b>     | <b>Stell i Morrisom, 1973</b>   |
| <b>GARDŁO ŚRODKOWE (martwica, zwłóknienie bł. śluzowej)</b> | <b>4.5</b>          | <b>Horiot i wsp., 1988</b>      |
| <b>PĘCHERZ MOCZOWY (zwłóknienie)</b>                        | <b>1.8</b>          | <b>Maciejewski i wsp., 1990</b> |
| <b>SKÓRA (zwłóknienie)</b>                                  | <b>3.8</b>          | <b>Maciejewski i wsp., 1990</b> |
| <b>(teleangiektazje)</b>                                    | <b>1.9</b>          | <b>Bentzen i wsp., 1989</b>     |
| <b>PŁUCO</b>  | <b>3.9</b>          | <b>Turesson, Thames, 1989</b>   |
| <b>SUTEK (zwłóknienie, wciągnięcie brodawki)</b>            | <b>3.7</b>          | <b>Bentzen i wsp., 1989</b>     |
| <b>RDZEŃ KRĘGOWY</b>  | <b>3.8</b>          | <b>Cox, 1987</b>                |
| <b>JELITO GRUBE (przewężenie, perforacja)</b>               | <b>2.5</b>          | <b>van Limbergen, 1989</b>      |
|   | <b>&lt; 3.3</b>     | <b>Dische, 1981</b>             |
|   | <b>&gt; 2.2</b>     | <b>Bennet, 1978</b>             |

# $\alpha/\beta$ W PRAKTYCE

GUZY NOWOTWOROWE

TKANKI ZDROWE REAGUJĄCE  
WCZESNYM ODCZYNEM

TKANKI ZDROWE REAGUJĄCE  
PÓŹNYM ODCZYNEM

$\alpha/\beta$

$T_{1/2}$

10Gy

3Gy

1.5h

# **Dawki biologicznie równoważne**

**1. Biologiczna dawka równoważna opisuje efekt promieniowania w tkankach po zastosowaniu odmiennych metod frakcjonowania i po uwzględnieniu różnej wrażliwości tkanek na zmianę dawki frakcyjnej.**

**2. Ocena biologicznej odpowiedzi tkanek promieniowania nabiera znaczenia ze względu na coraz częstsze stosowanie niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki.**

# Dawki biologicznie równoważne

**3. Dla porównania efektu biologicznego dwóch różnych dawek można zastosować zasady obliczeń dawek równoważnych opierających się na modelu liniowo–kwadratowym.**

**4. Model liniowo–kwadratowy jest matematycznym zapisem krzywej przeżycia komórkowego, która w funkcji dawki promieniowania określa odpowiadający jej efekt biologiczny.**

**5. W zależności od rodzaju napromienianej tkanki efekt biologiczny oznacza wyleczenie guza nowotworowego albo odczyn popromienny zdrowej tkanki.**



# Wzory do obliczania dawek równoważnych biologicznie

$$E = n (\alpha d + \beta d^2)$$

*podstawowy wzór LQ*

**E – efekt radioterapii,**

**n, d – liczba frakcji, dawka frakcyjna,**

**$\alpha, \beta$  – współczynniki określające śmierć komórek w wyniku przejścia jednego lub wielu kwantów promieniowania**

# Wzór Withersa

$$D_2 / D_1 = ( \alpha/\beta + d_1 ) / ( \alpha/\beta + d_2 )$$

- Porównanie równoważności biologicznej dwóch różnych sposobów frakcjonowania dawki
- Obliczanie  $D$ ,  $d$ ,  $\alpha/\beta$

# Koncepcja znormalizowanej dawki całkowitej NTD

$$\text{NTD} = D_x \times (\alpha/\beta + d_x) / (\alpha/\beta + 2,0)$$

$D_x, d_x$  – użyta w leczeniu dawka całkowita i frakcyjna

Pochodna wzoru Withersa, normalizuje skutek biologiczny dowolnego sposobu frakcjonowania dawki do efektu wywołanego przez dawkę 2,0 Gy

## DAWKA EFEKTYWNA BIOLOGICZNIE

$$BED = nd [1 + d / (\alpha/\beta)] \quad , \text{ gdzie}$$

- **n ...** liczba równych frakcji
- **d ...** dawka frakcyjna
- **$\alpha/\beta$  ...** zdolność naprawcza tkanek

## PRZY ZAŁOŻENIU NIEPEŁNEJ NAPRAWY USZKODZEŃ SUBLETALNYCH

$$BED = nd [1 + d \cdot g / (\alpha/\beta)] \quad , \text{ gdzie}$$

- **g ...** **FUNKCJA NAPRAWY** zależna od:
  - poł. czasu naprawy  $T_{1/2}$
  - mocy dawki
  - schematu frakcjonacji

# HDR

w czasie napromieniania procesy naprawcze nie zachodzą

- FUNKCJA NAPRAWY  $g = 1$

# LDR

w czasie napromieniania procesy naprawcze stają się czynnikiem istotnym

- **FUNKCJA NAPRAWY g =**

$$g(\text{LDR}) = \frac{2}{\mu t} \left[ 1 - \frac{1 - e^{-\mu t}}{\mu t} \right]$$

, gdzie

- $\mu$  ... stała naprawy
- $T_{1/2}$  ... połowiczny czas naprawy
- $t$  ... czas napromieniania

# PDR

w czasie napromieniania  
procesy naprawcze stają się czynnikiem istotnym zarówno  
pomiędzy pulsami jak i podczas całego leczenia

- **FUNKCJA NAPRAWY  $g =$**

$$g(\text{PDR}) = \frac{2}{\mu t} \left[ 1 - \frac{ny - sy^2}{n\mu t} \right]$$

$$s = \frac{nk - k - nk^2 e^{-\mu t} + k^{n+1} e^{-n\mu t}}{(1 - ke^{-\mu t})^2}$$

$$k = e^{-\mu x}$$

$$y = 1 - e^{-\mu t}$$

, gdzie

- $\mu$  ... stała naprawy
- $T_{1/2}$  ... połowiczny czas naprawy
- $t$  ... czas trwania pulsu
- $x$  ... czas przerwy między pulsami
- $n$  ... liczba pulsów

## DAWKA EFEKTYWNA BIOLOGICZNIE

### IMPLANTY STAŁE

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} \left[ 1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda)(\alpha / \beta)} \right]$$

, gdzie

- $R_0$  ... początkowa moc dawki
- $\lambda$  ... stała rozpadu
- $\mu$  ... stała naprawy
- $\alpha/\beta$  ... zdolność naprawcza tkanek



## **DAWKA IZOEFEKTYWNA**

normalizacja wartości dawki efektywnej biologicznie do konwencjonalnej EBRT 2Gy / frakcję

$$\mathbf{BED = EQD2 [ 1 + 2 (\alpha/\beta) ]}$$

$$\mathbf{EQD2 = BED / [ 1 + 2 (\alpha/\beta) ]}$$

## DAWKA IZOEFEKTYWNA

normalizacja wartości dawki efektywnej biologicznie do konwencjonalnej EBT 2Gy / frakcję

$$\mathbf{BED_{TOT} = BED_{EBRT} + BED_{BT}}$$

$$\mathbf{EQD2_{TOT} = EQD2_{EBRT} + EQD2_{BT}}$$

# Ograniczenia modelu liniowo – kwadratowego

1. Tak jak każdy model matematyczny wzór BED należy stosować jako **przybliżenie** analizując czynniki kliniczne oraz wyniki leczenia.
2. Szczególnie ostrożnie należy traktować wartości BED w przypadku stosowania wysokich frakcji oraz niewielkiej liczby frakcji zwłaszcza przy słabo znanych wynikach leczenia.
3. Należy wziąć pod uwagę, że wartość  $\alpha/\beta$  konkretnego guza lub zdrowej tkanki nigdy nie jest dostatecznie poznana.
4. Wartości 10 Gy i 3 Gy przyjmowane często do obliczeń (dla guza oraz reakcji zdrowych tkanek) są szacunkowe.

## podsumowanie

**wszystkie modele są złe, ale niektóre mogą być przydatne**

(david r. wigg)

# PRZYKŁADY KLINICZNE (1)

## RAK PIERSI

- **EBRT** - 42.5 Gy/T, 50 Gy/T
- „**boost**” - 10-25 Gy:
  - **elektrony,**
  - **elektrony IO,**
  - **BT HDR, LDR, PDR,**
  - **BT implanty stałe (Pd -103).**

# PRZYKŁADY KLINICZNE (2)

## RAK ODBYTU

- **EBRT** – 40 – 45 Gy/T (+ chłch 5-Fu)
  - „**boost**” HDR – 20 – 30 Gy (4 – 6 frakcji)
- (kilka tygodni przerwy między EBRT i BT)*

# PRZYKŁADY KLINICZNE (3)

## RAK PROSTATY

- A.Martinez - 45.6 Gy **EBRT** + 3x5,5 Gy **BT**
- T.P.Mate - 50.0 Gy **EBRT** + 15 Gy **BT**
- G.Kovacs - 50.0 Gy **EBRT** + 2x15 Gy **BT**
- G.Kovacs - 40.0 Gy **EBRT** + 2x10 Gy **BT\***
- B.Guix - 50.0 Gy **EBRT** + 3x3,5 Gy **BT**
- A.Pellizzon - 45.0 Gy **EBRT** + 4x4 Gy **BT**
- C.O. W-wa - 30.0 Gy **EBRT** + 2x15 Gy **BT**

\* wyłącznie dla chorych T1 i T2

# PRZYKŁADY KLINICZNE (4)

## RAKI GŁOWY I SZYI

**RAK JĘZYKA (CZĘŚĆ USTNA, PODSTAWA),  
RAK DNA JAMY USTNEJ T2N0-N2:**

- **EBRT** - 50 – 60 Gy/T
- **„boost” HDR** - 25 – 30 Gy w 3 – 6 frakcjach
- **„boost” PDR** - 20 – 40 Gy, 40 – 50 pulsów po 0.5 – 0.8 Gy/1h

**RAK NOSOGARDŁA**

**T1-3N0M0**

- **EBRT** – 60 Gy
- **„boost” HDR** – 20 – 30 Gy (10 frakcji po 3 Gy)
- **„boost” PDR** – 20 Gy, pulsy 0.6 – 0.8 Gy/1h



# PRZYKŁADY KLINICZNE (5)

## RAKI GŁOWY I SZYI

RAK GARDŁA ŚRODKOWEGO (OPRÓCZ PODSTAWY JĘZYKA)  
*(PODNIEBIENIE MIĘKKIE, MIGDAŁKI PODNIEBIENNE, JĘZYCZEK)*

T1-3N0M0

- **EBRT** - 60 Gy/T
- „**boost**” **HDR** – 18 Gy, 6 frakcji po 3 Gy 2 x dziennie
- „**boost**” **PDR** – 20 Gy, pulsy 0.6 – 0.8 Gy/1h

T4N0M0

- **EBRT** – 70 Gy/T
- „**boost**” **HDR** – 12 Gy, 4 frakcje

Alternatywnie:

- **EBRT** – 64.8 – 68.4 Gy (2 x dziennie po 1,6 Gy)
- „**boost**” **HDR** 5.5 Gy 1 – 3 frakcje lub 2 x 3 Gy w jednym dniu

# PRZYKŁADY KLINICZNE (6)

## RAK PŁUCA

T1-2N0-1 M0, CHORZY ZDYSKWALIFIKOWANI  
OD LECZENIA CHIRURGICZNEGO

LECZENIE RADYKALNE SKOJARZONE (WYBRANY  
SCHEMAT)

I ETAP:

- **EBRT** - 44 Gy w 22 frakcjach, technika 2-óch pól przeciwległych

II ETAP

- **BT HDR** 6 Gy
- **EBT** 16 Gy w 8 frakcjach ze zmienionych pól
- **BT HDR** 6 Gy

# Inne przykłady kliniczne

- 1. Rak szyjki macicy**
  - 2. Rak trzonu macicy**
  - 3. Rak odbytnicy**
  - 4. Mięsaki**
  - 5. Nowotwory dróg żółciowych**
  - 6. Powtórna teleradioterapia  
(inny schemat leczenia)**
    - leczenie radykalne**
    - leczenie paliatywne**
- Etc.**



**DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ**