



Brachyterapia

Dr hab. n. med. JANUSZ SKOWRONEK

Zakład Brachyterapii,

Wielkopolskie Centrum Onkologii,

Poznań, Polska

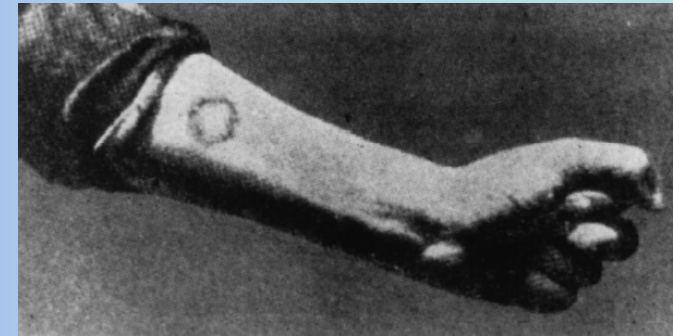
Brachyterapia

1. Brachyterapia, curietherapia (*brachy*, z greckiego - z bliska) jest jedną z metod radioterapii nowotworów. Wykorzystuje się w niej energię fotonów lub cząstek pochodzącą z rozpadu izotopów promieniotwórczych umieszczanych w guzie lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie.

2. Radioterapia:

- 2.1. teleradioterapia**
- 2.2. brachyterapia**

Początek radiobiologii i brachyterapii.



1. **Henri Becquerel** pierwszy zaobserwował reakcję skóry na napromienianie. W kwietniu 1901 roku, 10 dni po przeniesieniu niewielkiej ilości radu w kieszeni swojego płaszcza (przez 6 godzin) zauważył zaczerwienienie skóry, które wyleczyło się samo po kilku tygodniach, ale zostawiło odbarwioną bliznę. Zaczerwienienie (rumień) miało powierzchnię 6 cm², po około 20 dniach nastąpiło złuszczenie się naskórka, potem niewielka martwica.
2. **Pierre Curie** potwierdził te spostrzeżenia – na skórze przedramienia umieścił rad na 10 godzin (foto). Zaobserwował odczyn skórny podobny do opisywanego po promieniowaniu X.
3. **Henri Becquerel i Pierre Curie** przewlekłe cierpieli z powodu oparzeń końcówek palców ze względu na kontakt z radem.
4. **Marie Curie** również miała podobne objawy, częściowo jednak były one efektem zmian po promieniach X, na które była narażona w trakcie I Wojny Światowej.

Historia

Rozwój brachyterapii rozpoczął się pod koniec XIX wieku, jej początek zbiegł się nieomal równocześnie z odkryciem przez Wilhelma Roentgena promieniowania X w 1895 roku.

- 1896** – odkrycie naturalnego promieniowania uranu (Becquerel)
 - 1898** – odkrycie radu (Piotr i Maria Curie)
 - 1901** - trzy pierwsze doniesienia o zastosowaniu radu – Abbe (Nowy York) i Strebel (Monachium) – rak skóry, keloid
 - 1905** – śródtkankowa curieterapia, założenie Instytutu Radowego w Manchester
 - 1909** – tubki radowe w ginekologii
 - 1914** – 1918 – Radium Hemmet (Stockholm), Memorial Hospital (New York), Radium Institute (Paris)
 - 1914** – system Stockholmski)
 - 1919** – system Paryski
 - 1934** – system Manchesterski, zasady Patersona – Parkera:
 - zasady implantacji izotopów
 - sposób obliczania dawki
- (podstawowe zasady, które legły u podstaw współczesnej brachyterapii)



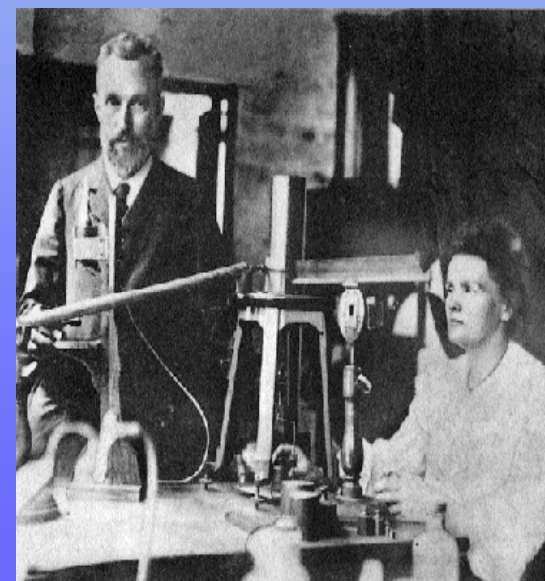
Dear Dr. Sowers:

I understand from you that the Röntgen rays, and the rays emitted by radium, have been found to have a marked curative effect upon external cancers, but that the effects upon deep-seated cancers have not thus far proved satisfactory.

It has occurred to me that one reason for the unsatisfactory nature of these latter experiments arises from the fact that the rays have been applied externally, thus having to pass through healthy tissues of various depths in order to reach the cancerous matter.

The Crookes' tube, from which the Röntgen rays are emitted, is of course too bulky to be admitted into the middle of a mass of cancer, but there is no reason why a tiny fragment of radium sealed up in a fine glass tube should not be inserted into the very heart of the cancer, thus acting directly upon the diseased material! Would it not be worth while making experiments along this line?

(Signed) Alexander Graham Bell



Historia (2)

1934 – sztuczna promieniotwórczość (Irena i Frederic Joliot-Curie)

Lata 50-te – zastosowanie sztucznych izotopów

promieniotwórczych – odkrycie Jodu, Cezu

1920–1955 – źródła radowe stosowane w ginekologii, przez chirurgów, patologów - brak technicznych możliwości obliczania dawki, niedoskonałe metody dozymetrii – wyniki leczenia dalekie od oczekiwań

1953 – podstawy „afterloadingu” (Haenschke i Hilaris): wysoka moc dawki, komputeryzacja

1956 – odkrycie Irydu 192

Wprowadzanie do leczenia kolejnych generacji aparatów do brachyterapii:

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

Historia (3)

1. Lata 50-te, 60-te, 70-te – przewaga teleradioterapii ze względu na postęp w budowie aparatury i rozwój technik napromieniania.

2. Brachyterapia straciła na znaczeniu.

3. Wykrycie nowych izotopów promieniotwórczych, rozwój technik „afterloadingu”, doskonalenie systemów komputerowych przy znacznym zmniejszeniu narażenia personelu na promieniowanie spowodowało renesans brachyterapii od początku lat 80-tych, kiedy to nastąpił szybki wzrost liczby leczonych chorych oraz rozszerzenie wskazań do brachyterapii nowotworów złośliwych i innych chorób.

Założenia ogólne:

- 1. Efektem umieszczenia izotopu w obrębie guza lub jego otoczeniu jest możliwość precyzyjnej koncentracji wysokiej dawki promieniowania w bezpośrednim sąsiedztwie izotopu – w większym stopniu niż przy użyciu napromieniania wiązkami zewnętrznymi.**
- 2. Podwyższa to odsetek kontroli miejscowej, ponadto ze względu na fizyczne właściwości promieniowania (spadek natężenia dawki proporcjonalnie z kwadratem odległości od źródła) umożliwia lepszą ochronę otaczających zdrowych tkanek, w tym narządów krytycznych.**
- 3. Warunkiem uzyskania tego efektu jest dostępność guza oraz jego zdefiniowana, z reguły niewielka wielkość.**

Założenia ogólne:

- 4. Implantacja aplikatorów często wymaga wykonania zabiegu, np. cytoredukcji lub resekcji guza, craniotomii, laparotomii połączonej z częściową resekcją guza, bronchoskopii, gastroskopii, cholangiografii.**
- 5. W przeciwieństwie do teleradioterapii brachyterapia jest metodą inwazyjną, często wymaga implantacji aplikatorów w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym.**
- 6. Brachyterapia jest metodą interdyscyplinarną, w której biorą udział specjaliści z różnych dziedzin.**

Techniki brachyterapii:

1. Ze względu na sposób umieszczenia izotopu dzieli się brachyterapię na:

1.1. **śródkankową** (nowotwory głowy i szyi, skóra, penis, cewka moczowa, pęcherz moczowy, gruczoł krokowy, pierś, mózg, mięsaki)

1.2. **śróddjamową [plesiobrachytherapy]** (szyjka macicy, trzon macicy, pochwa, oskrzele, tchawica, przełyk, drogi żółciowe, skóra, mięsaki, restenozy tętnic;

1.2.1. **jod** - doustnie w niektórych postaciach raka tarczycy, **złoto** dopęcherzowo w raku pęcherza moczowego)

w tym [- intraluminal – przełyk, oskrzele, drogi żółciowe]
 [- intracavitary – szyjka macicy, trzon)]
 [- endovascular]
 [- surface]

Techniki brachyterapii:

2. Ze względu na czas pozostawiania źródeł w guzie dzielimy brachyterapię na:

2.1. stałą (implanty stałe) (I-125, Pd-103, Cez-137 – rak prostaty, guzy mózgu, piersi, trzustki), złoto Au-98 - rak pęcherza,)

2.2. czasową (pozostałe).

Techniki brachyterapii:

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

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

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

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

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

[Raport ICRU 38]

3.4. ultra LDR (stałe implanty) (0,01 – 0,3 Gy/h)

4. Ze względu na sposób aplikacji brachyterapię dzieli się na:

4.1. klasyczną, konwencjonalną (ręczny afterloading)

4.2. „remote afterloading”

Pierwiastki promieniotwórcze stosowane w brachyterapii:

- 1. naturalne (rad)**
- 2. sztuczne (pozostałe)**

**Najważniejsze właściwości opisujące
przydatność izotopów promieniotwórczych to:**

- 1. czas połowicznego rozpadu,**
- 2. aktywność pierwiastka,**
- 3. energia promieniowania.**

Pierwiastki promieniotwórcze stosowane w brachyterapii:

1/ Ir-192	druty, igły, ziarna 0,397 MeV	(PDR, HDR - czasowe) T= 73,8 dni
2/ Co-60	igły, tuby, płytki oczne 1,25 MeV	(HDR – czasowe) T = 5,26 lat
3/ Cs-137	tubka, igły, ziarna 0,662 MeV	(LDR – czasowe) T = 30,3 lat
4/ Tantal-182	druty, tuby 0,07-1,23 MeV	(czasowe) T = 115 dni
5/ Rad-226	tubka, igły 0,19-2,43 MeV (0,83)	(LDR – czasowe) T = 1626 lat
6/ Itr-90	ziarna 2,24 MeV	(czasowe) T = 2,5 dnia

7/ J-131

roztwór

0,61 MeV (beta) 0,35 MeV (gamma)

T = 8 dni

8/ P-32

roztwór, koloid

1,7 MeV (beta)

T = 14,3 dni

9/ Stront 89

roztwór

1,46 MeV (beta)

T = 50,6 dni

10/ J-125

ziarna (implanty stałe)

0,028 MeV

T = 59,6 dni

11/ Paladium 103

ziarna (implanty stałe)

0,02 MeV

T = 17 dni

12/ Au-198

ziarna, druty (implanty stałe)

0,412 MeV

T = 2,7 dnia

13/ Ruthenium 106 płytki, nowotwory oczodołu

2,07 – 3,63 MeV (beta)

T = 368 dni

14/ Stront 90 / Itr 90 płytki, pow. zmiany oka

2,24 MeV (beta)

T = 28,9 lat

15/ Radon 222

ziarna (implanty stałe)

0,83 MeV

T=3,8 dni

16/ Californ-252

nisko energetyczne neutrony

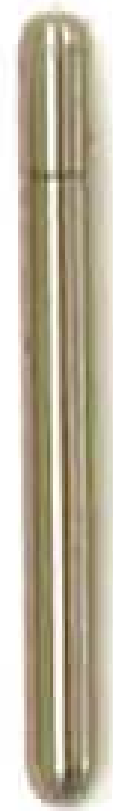
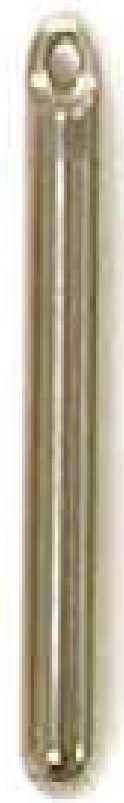
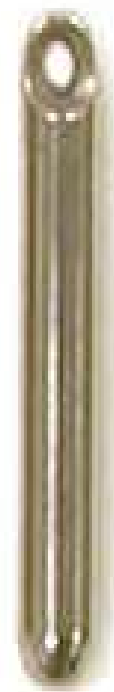
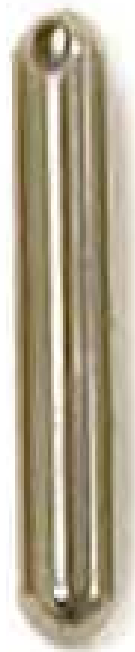
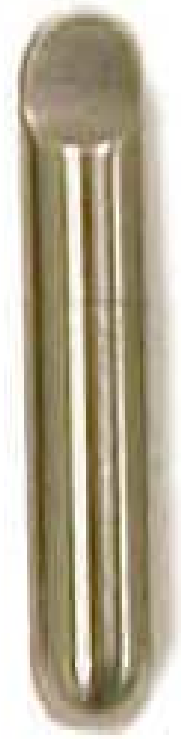
Źródła radioaktywne stosowane w brachyterapii muszą spełniać następujące warunki:

- **odpowiednia energia (optymalnie 0,2-0,4 MeV)**
- **odpowiednio długi okres półrozpadu**
- **idealnie bez rozpadu cząsteczkowego**
- **wysoka aktywność właściwa**
- **brak gazowych produktów rozpadu**
- **plastyczność**
- **odporność na uszkodzenia**
- **odpowiednia forma**

Pierwiastek	Izotop	Średnia energia(MeV)	forma	T _{1/2}	zastosowanie
Iryd	Ir-192	0,397	druty, igły, ziarna	73,8 dni	czasowe implantacje śródtkankowe
Kobalt	Co-60	1,25	igły, tuby, płytki oczne	5,26 lat	czasowe implantacje dojamowe i śródtkankowe
Cez	Cs-137	0,662	tuby, igły, ziarna	30,3 lat	czasowe implantacje dojamowe i śródtkankowe
Tantal	Ta-182	0,07-1,23	druty, tuby	115 dni	czasowe implantacje
Rad	Ra-226	0,19-2,43	tuby, igły	1626 lat	czasowe implantacje dojamowe i śródtkankowe
Itr	Y-90	2,24	ziarna	2,5 dnia	czasowe implantacje dojamowe i śródtkankowe
Stront	Sr-89	1,7	roztwór	14,3 dni	brachyterapia śródnaczyniowa
Jod	J-25	1,46	ziarna	50,6 dni	implantacje stałe
Fosfor	P-32	0,35	roztwór, koloid	8 dni	okulistyka
Ruten	Ru-106	0,412	płytki	2,7 dnia	okulistyka
Pallad	Pd-103	0,028	ziarna	59,6 dni	implantacje stałe
Złoto	Au-198	0,02	ziarna, druty	17 dni	implantacje stałe

RAD

- 1. Pierwszym izotopem zastosowanym w radioterapii był rad, użyto go prawie natychmiast po jego odkryciu w 1898 roku.**
- 2. Rad - tubki, igły radowe $T_{0,5} = 1626$ lat, energia efektywna – 1,24 MeV, energia emitowanego promieniowania - 0,19 do 2,43 MeV.**
- 3. Rad ulega cały czas rozpadowi - szczelność preparatów jest warunkiem ich stosowania - radon nie może wydobyć się na powierzchnię. Ustala się równowaga promieniotwórcza pomiędzy kolejnymi produktami rozpadu.**
- 4. Aktywność źródeł - 300-2000 MBq - 5 do 50 mg czystego radu.**
- 5. Zaletą - stała aktywność**



Stosowanie źródeł radu – przed opracowaniem systemu Paryskiego i poznaniem zasad rozkładu dawki



Kołnierz ze źródłami radowymi





27.11.2008

22



27.11.2008

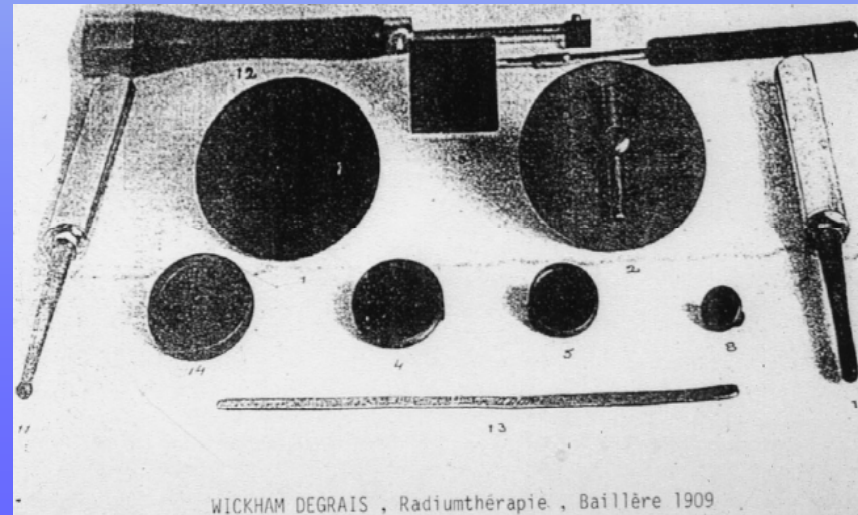
23



Pielęgniarka trzyma powierzchniowy aplikator radowy na skórze pacjentki.

Efekt przy krótkim czasie ekspozycji osiągnano przy pomocy promieniowania β emitowanego przez aplikator (nieznacznie przenikliwy aplikator).

Tylna strona aplikatora w niewielkim stopniu chroniła przed promieniowaniem gamma.



Leczenie hemangioma przy pomocy powierzchniowego aplikatora radowego. Średnica aplikatora - 1.1 cm (2.5 mg radium). Promieniowanie: β - 90%, gamma -10%. Czas każdej aplikacji - 45 min, w ciągu 3 miesięcy zastosowano 22 aplikacje. Regresję guza zaobserwowano po 2 miesiącach, pełną remisję – po 6 miesiącach.



27.11.2008

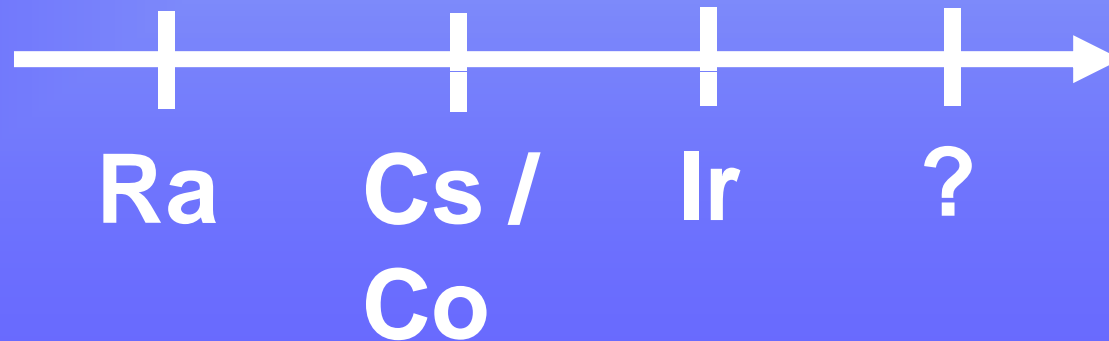
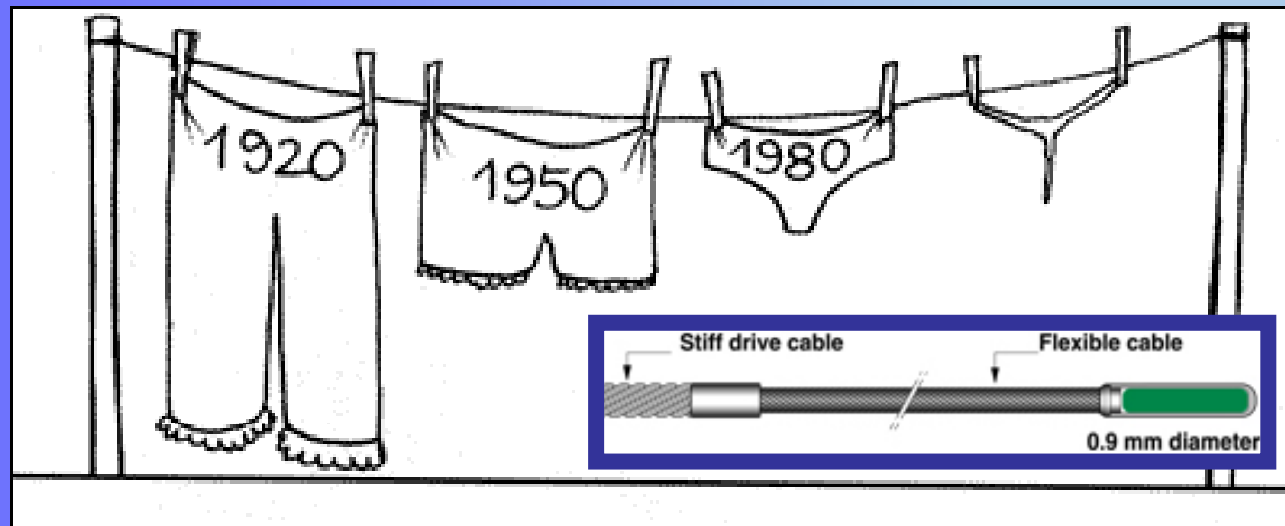
25

IRYD - 192

- 1. Podstawowymi cechami izotopu Irydu 192 są:**
 - 1.1. niewielkie, cienkie źródła**
 - 1.2. krótki okres półrozpadu (ok.74 dni)**
 - 1.3. stosowany w systemie "afterloading" zwiększającym ochronę personelu i zapewniającym lepsze geometryczne odzwierciedlenie dawki.**

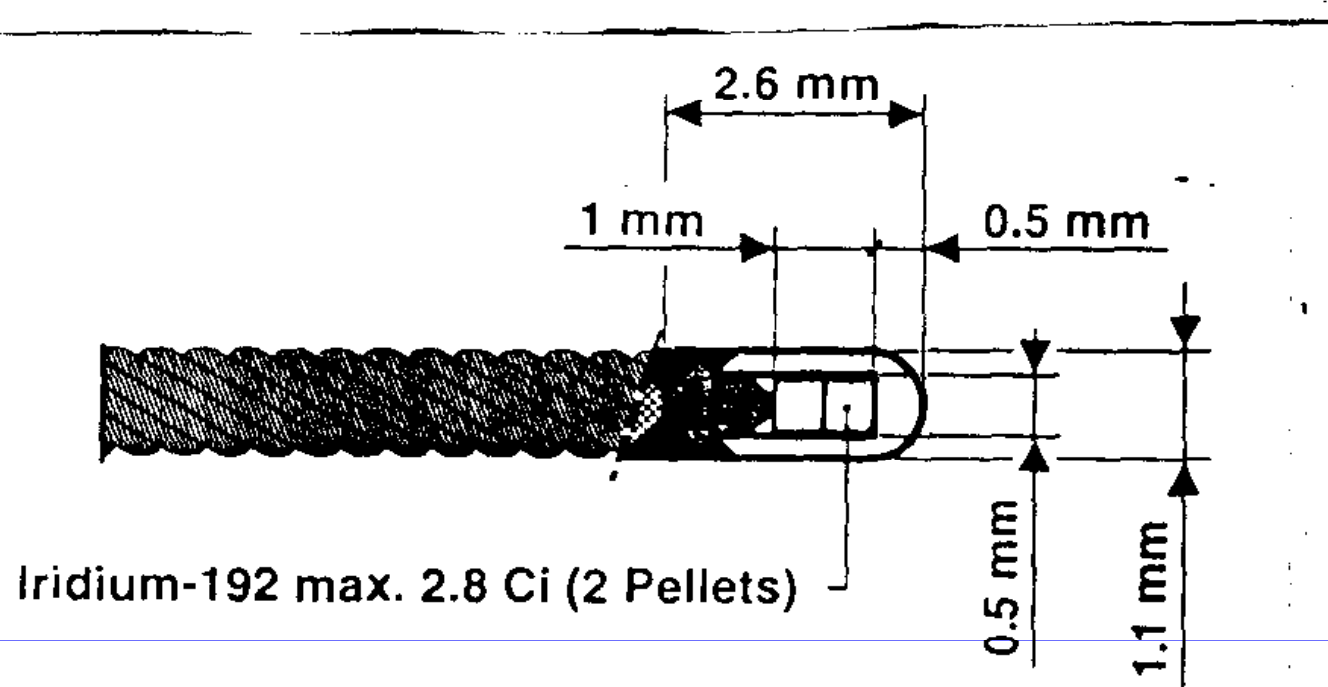
- 2. Warstwa platyny (grubości 0,1 lub 0,5 mm) pokrywa (zabezpiecza) źródło i stanowi filtr emitowanego przez izotop promieniowania korpuskularnego (cząstki alfa, beta).**

Ewolucja miniaturyzacji w brachyterapii...



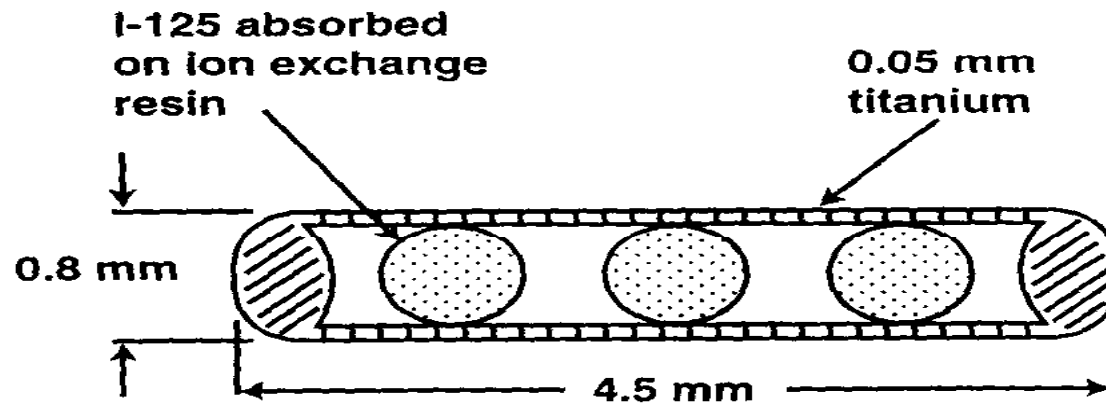
Budowa źródła Irydu 192

RYCINA 1

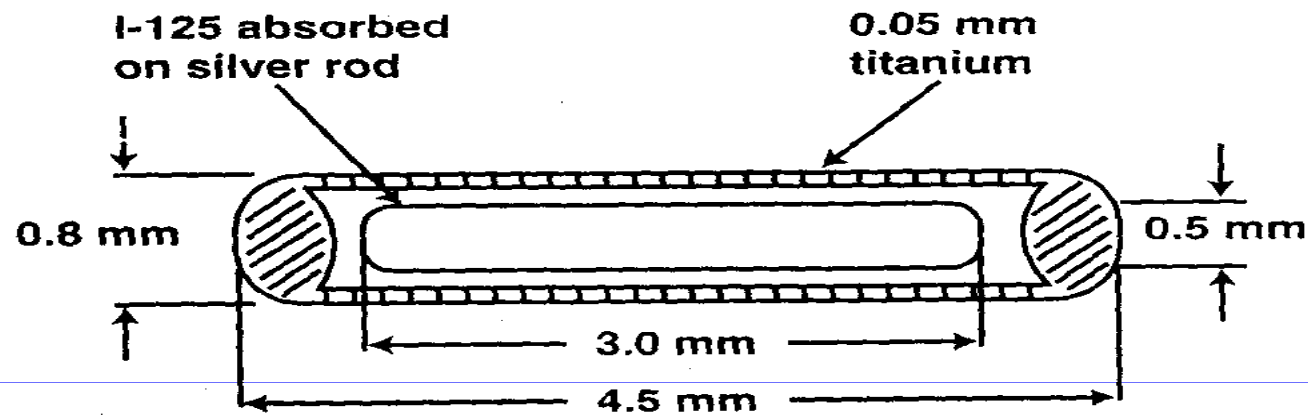


Budowa źródła Jodu - 125

Model 6702



Model 6711





HDR



PDR

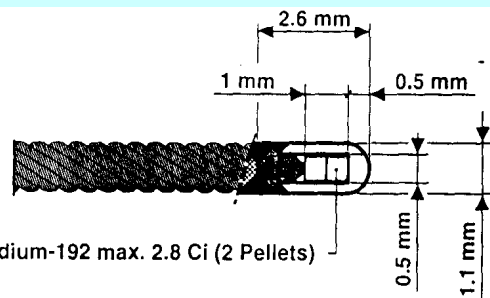


Hipertermia



IBU

Izotop Iryd-192



Iridium-192 max. 2.8 Ci (2 Pellets)



System planowania leczenia PLATO



27.11.2008

32

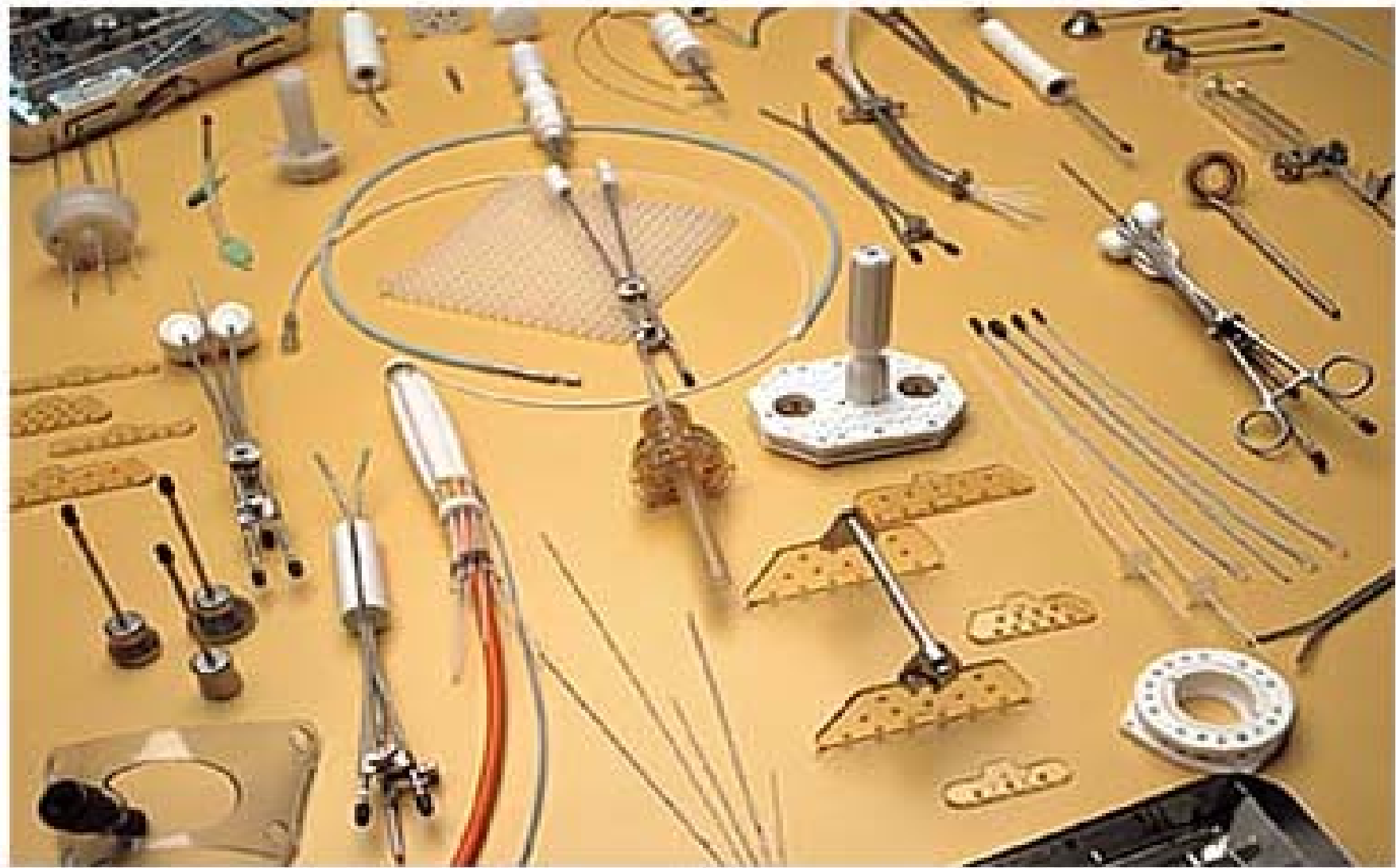
Konsola sterująca HDR



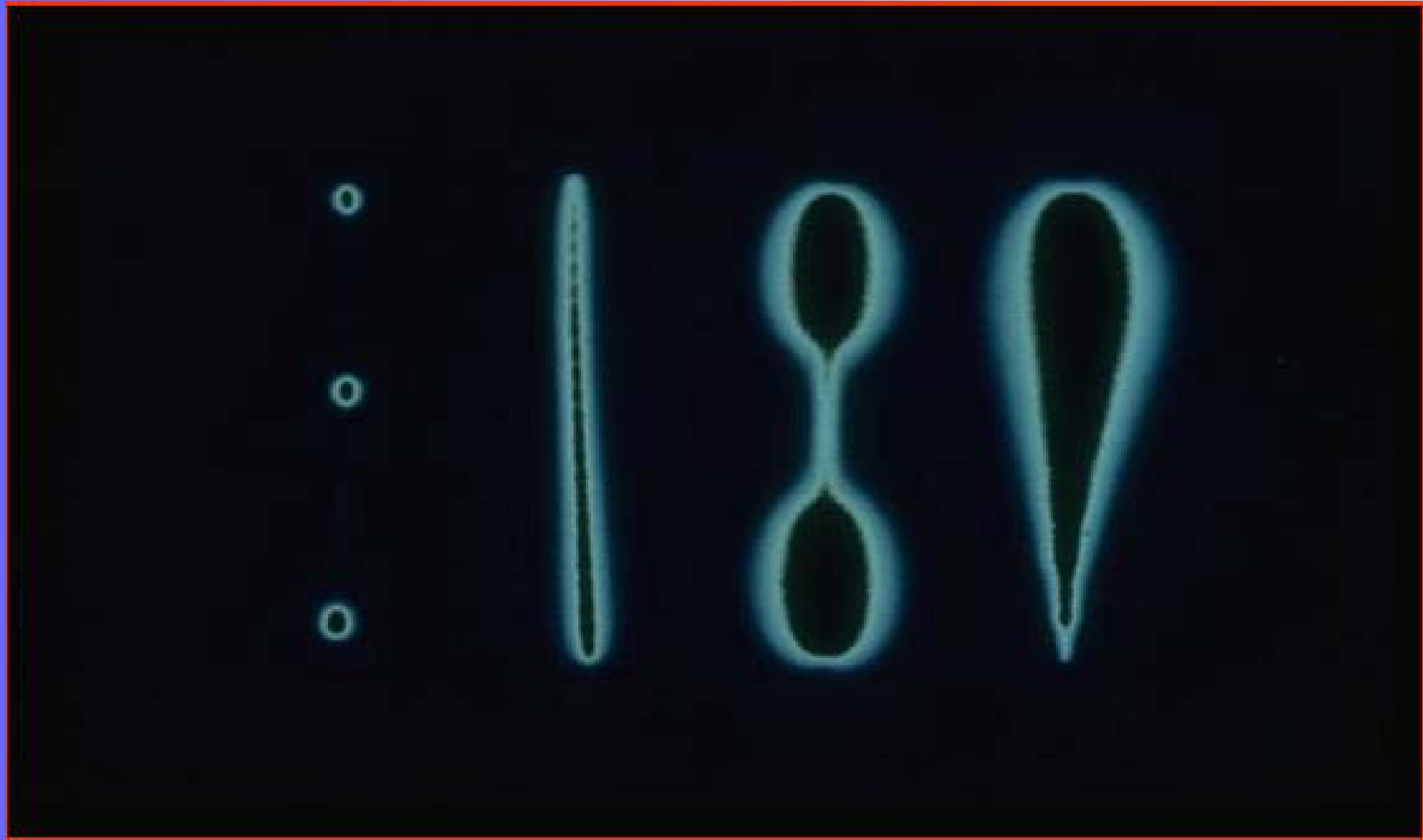
27.11.2008

33

Aplikatory



Optymalizacja



Zastosowanie brachyterapii:

1. nowotwory złośliwe

2. inne choroby:

2.1. układ krążenia - restenozy tętnic obwodowych

- restenozy tętnic wieńcowych

2.2. keloid, choroba Rendu – Oslera

2.3. nadczynność tarczycy

2.4. czerwienica prawdziwa, trombocytoza

2.5. choroby gałki ocznej – profilaktyka rozrostu naczyń po transplantacji rogówki, uzupełniająco po usunięciu pterygium (skrzydlika)

Zastosowanie brachyterapii:

- 1. samodzielne leczenie radykalne**
- 2. część skojarzonego leczenia radykalnego razem z chirurgią i/lub teleradioterapią**
- 3. samodzielne leczenie paliatywne**
- 4. część skojarzonego leczenia paliatywnego razem z chirurgią i/lub teleradioterapią**
- 5. leczenie skojarzone z hipertermią**
- 6. brachyterapia ratunkowa**

**Techniki Brachyterapii:
LDR,
PDR,
HDR,
implanty stałe**

Współczesne techniki brachyterapii opierają się na:

- 1. stosowaniu metody automatycznego ładowania źródeł („afterloading”),**
- 2. na użyciu komputerowych systemów planowania leczenia,**
- 3. planowaniu trójwymiarowym,**
- 4. zastosowaniu standardów obliczeń rozkładów dawek w obszarze leczonym i narządach krytycznych, w tym procedur optymalizacji,**
- 5. na poprawie ochrony radiacyjnej personelu.**

LDR

Zalety:

- **sprawdzona skuteczność na dużych grupach chorych**
- **większe prawdopodobieństwo procesów naprawczych (*sublethal damage repair*) w trakcie napromieniania**
- **niewielki odsetek odczynów popromiennych wczesnych i późnych**
- **wysoki współczynnik terapeutyczny ograniczony jedynie zdolnością do repopulacji**
- **krótszy czas leczenia niż w przypadku teleterapii**

Wady:

- **mała dokładność w określaniu rzeczywistego rozkładu dawki,**
- **długi czas leczenia,**
- **niewielka liczba leczonych chorych,**
- **niewielki komfort leczenia dla pacjenta,**
- **większe narażenie personelu na działanie promieni jonizujących.**

PDR a LDR

Przyczyną opracowania i wprowadzenia do praktyki klinicznej brachyterapii PDR była próba zastąpienia ciągłego napromieniania izotopami promieniotwórczymi o niskiej aktywności (LDR) napromienianiem impulsami z zaplanowaną przerwą przy zastosowaniu izotopów o wyższej aktywności.

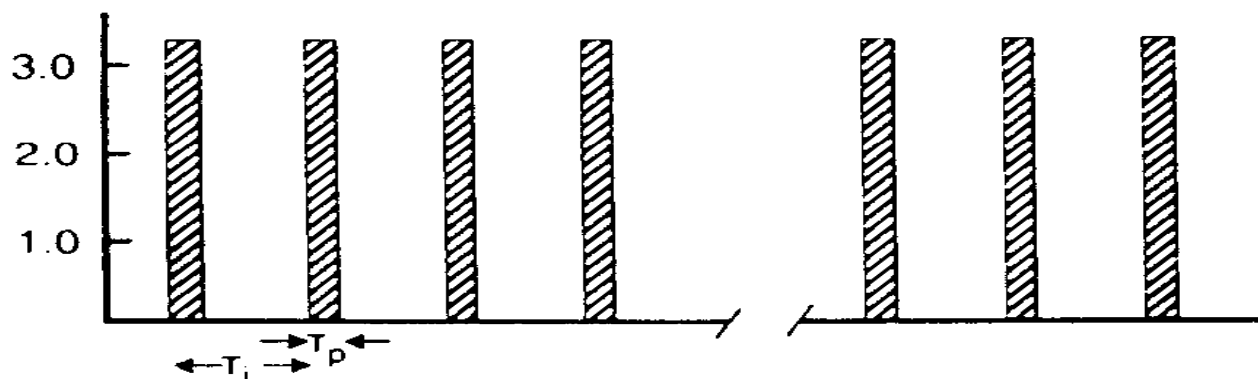
PDR a LDR

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

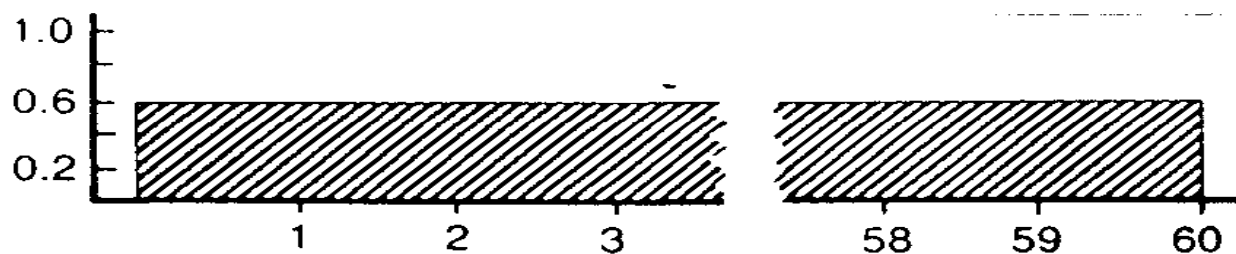
- 1. dawka całkowita powinna odpowiadać zalecanej dawce całkowitej z LDR,**
- 2. jednakowa dawka podawana jest w równych odstępach, np. co godzinę, wynosi średnio 0,4 – 1 Gy w ciągu godziny,**
- 3. impulsy mają długość około 10 minut**

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)



Brachyterapia pulsacyjna (PDR)



Brachyterapia niską mocą dawki (LDR)

HDR + PDR

1. W metodach tych do wszystkich założonych przewodnic jest wprowadzane pojedyncze źródło, które umiejscawiane jest na podstawie zaplanowanego wcześniej obszaru do leczenia oraz pod kontrolą komputerowego systemu planowania leczenia.
2. Źródło przesuwa się wzdłuż osi przewodnicy na zaplanowaną odległość. Odległość ta w przybliżeniu odpowiada rozmiarom guza.

Zasady ogólne przy planowaniu leczenia:

1. objęcie zasięgiem aplikatora obszaru guza
2. stabilizacja aplikatorów
3. rekonstrukcja 3D (trójwymiarowa)
4. dawka lecząca obejmuje guz z 1cm marginesem

Metody brachyterapii – HDR i PDR

HDR

Izotop promieniotwórczy Iryd-192 o pierwotnej nominalnej aktywności 370 GBq (10 Ci).

Zalety

- krótki czas leczenia (źródło o wysokiej aktywności)
- wysoka odtwarzalność objętości napromienianej (stabilizacja aplikatorów stosowanych w krótkim czasie)
- dobra ochrona narządów krytycznych
- poprawa komfortu leczenia w stosunku do metody LDR
- zmniejszenie kosztów leczenia (leczenie ambulatoryjne)
- lepsza ochrona radiacyjna personelu
- wysoki odsetek unieszkodliwionych komórek (logarytmiczna zależność od mocy dawki)

PDR

Izotop promieniotwórczy Iryd-192 o pierwotnej nominalnej aktywności 15-37 GBq (0,5-1 Ci).

Zalety

- Zastąpienie ciągłego napromieniania izotopami promieniotwórczymi o niskiej aktywności stosowanymi w metodzie LDR (Low Dose Rate) napromienianiem impulsami z zaplanowaną przerwą przy zastosowaniu izotopów o wyższej aktywności.
- 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 - niewielki odsetek odczynów wczesnych i późnych tkanek).
- **Lepszy komfort leczenia** poprzez występowanie przerw między impulsami.
- Personel może zająć się chorym w czasie przerwy między impulsami bez przerywania leczenia.

Metody brachyterapii – HDR i PDR

Wady - HDR

- ograniczona możliwość korekcji błędu,
- w przypadku błędu planowania – niski współczynnik terapeutyczny,
- wzrost ryzyka ostrych i późnych odczynów popromiennych,
- konieczność budowy bunkra podobnie jak w przypadku przyspieszaczy liniowych (ściany zawierające 5 – 7 cm ołowiu, 35 – 50 cm betonu),
- kosztowna wymiana źródeł (co 3 miesiące).

Wady - PDR

- ryzyko odkształcenia oraz przesunięcia aplikatorów podczas wielogodzinnego leczenia,
- ryzyko wynikające z wielokrotnego wsuwania i wysuwania źródła do tego samego aplikatora,
- konieczność hospitalizacji chorych zwiększającej koszty leczenia,
- niewielka liczba leczonych chorych.