

## Razvoj in uporaba brahiterapije

Albert Peter Fras

### Metode brahiterapije

Brahiradioterapija (v nadaljevanju brahiterapija) je vrsta obsevanja z ionizirajočimi žarki. V nasprotju z teleradioterapijo (v nadaljevanju teleterapija), kjer je vir sevanja od obsevanca oddaljen, se v brahiterapiji vir sevanja, eden ali več, nahaja v telesu bolnika, ki ga želimo obsevati. Uporabljamo odprte vire sevanja (največkrat sistemsko zdravljenje; večina je sevalcev žarkov gama) in zaprte vire sevanja.

Glede na način vstavljanja zaprtih virov sevanja govorimo o stični brahiterapiji (kontaktna, plesiokiriterapija) in intersticijski brahiterapiji (vsadki v tumor ali okoliško tkivo).

Metode stične brahiterapije so:

1. intrakavitarna brahiterapija (vire sevanja vstavimo v telesno votlino);
2. endoluminalna brahiterapija (vire sevanja vstavimo v svetlino votlega organa);
3. površinska brahiterapija (danes se redko uporablja, saj so jo izpodrinile skoraj v celoti izpopolnjene naprave za površinsko obsevanje).

Brahiterapija z vsadki (implantati) je lahko:

1. brahiterapija s trajnimi vsadki (radioaktivna zrna ostanejo v tumorju);
2. brahiterapija z začasnimi vsadki (vire, ki so izsevali določeno tumorsko dozo, odstranimo).

Ob začetku uporabe ionizirajočega sevanja za zdravljenje rakov, ki se je začela z brahiterapijo, so vire sevanja ročno vstavljali v tumor ali njihovo okolico, kar je pomenilo, da so bili izvajalci ionizirajočemu sevanju zelo izpostavljeni. Širšo uporabo brahiterapije v onkologiji je omogočil šele tehnološki razvoj z uporabo metode t. i. naknadnega polnjenja (angl. afterloading).

Aktivnosti zaprtih virov, ki jih uporabljamo v brahiterapiji, so različne in določajo hitrost pretoka doze. Hitrost pretoka doze je razdeljena v štiri skupine.

1. Brahiterapija z niskim pretokom doze (angl. low dose rate, LDR) – med 0,4 in 2 Gy/h (Grey/uro).
2. Brahiterapija s srednjim pretokom doze (angl. medium dose rate, MDR) – med 2 in 12 Gy/h.
3. Brahiterapija z visokim pretokom doze (angl. high rate dose, HDR) – 12 Gy/h ali več.
4. Brahiterapija s pulzirajočim pretokom doze (angl. pulse dose rate, PDR) – doza je izsevana z velikim številom majhnih frakcij, ki si sledijo v kratkih presledkih. Ta način posnema neprekinjeno obsevanje z niskim pretokom doze.

Za trajne vsadke (npr. paladijeva zrna v prostati) je značilna visoka končna doza z zelo niskim pretokom doze, v več mesecih.

### Načrtovanje v brahiterapiji

Ob vsaditvi virov sevanja v tumor, okoliško tkivo, v telesno votlino ali na površino telesa, je treba izračunati čas stika tumorja ali tkiva z radionuklidi.

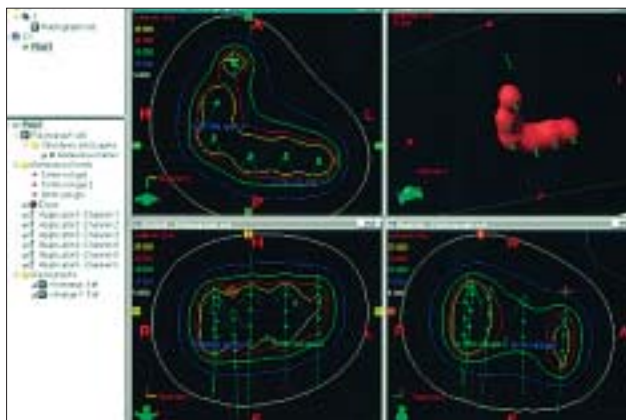
Prvi je bil v uporabi t. i. Parker-Pattersonov sistem, ki so ga uporabljali pri zdravljenju rakov materničnega vratu in je upošteval količino radija (226-Ra), vstavljenega v rodila. Vzporedno so se razvili še drugi sistemi za izračun obsevalnega časa. Danes je načrtovanje z uporabo računalniške tehnologije bistveno natančnejše. S prikazom lege virov sevanja v telesni votlini ali vsadku se da natančno določiti domet sevanja oziroma razporeditev doze v prostoru okoli vstavljenih virov (slike 1, 2, 3, 4).



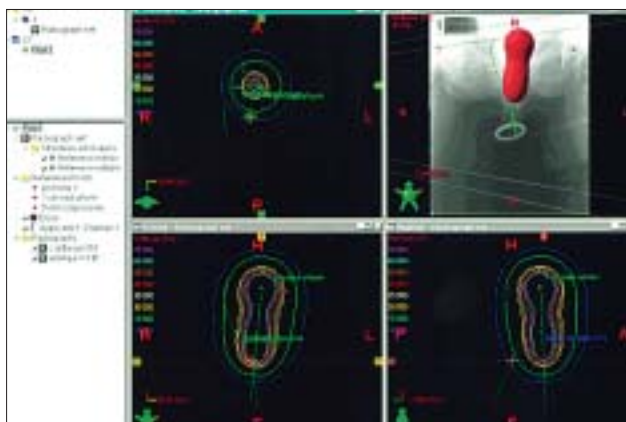
Slika 1. Vsadek v zasevek endometrijskega karcinoma v nožnici.



Slika 2. Priklopljena naprava GammaMed Plus PDR na vsadek v nožnici.



**Slika 3.** Računalniška obdelava vsadka z izodozami in prostorskim prikazom obsevanega volumna.



**Slika 4.** Računalniška obdelava intrakavitarnega vložka za pooperativno obsevanje endometrijskega karcinoma ter prostorski prikaz obsevanega volumna.

### Teleterapija in brahiterapija

Iz radiobiologije je znano, da je frakcionirano obsevanje (predaja doze z več odmerki) učinkovitejše kot obsevanje z enkratno dozo. Občutljivost za obsevanje je v veliki meri odvisna od položaja posamezne celice v celičnem ciklu. Odmerek sevanja uniči celice v občutljivih fazah cikla, kar povzroči kopičenje preživelih celic v manj občutljivih delih celičnega cikla (sinhronizacija). Prerazporeditev (redistribucija) teh celic glede na celični cikel v času med dvema odmerkoma sevanja v veliki meri določa učinkovitost naslednjega odmerka sevanja.

Prednost frakcioniranega obsevanja je tudi zaradi posledične reoksigenacije. Hipoksične celice so bolj radiorezistentne (in bolj kemorezistentne). Kritična razdalja za difuzijo kisika od krvne žile z arterijsko krvjo je med 100 in 150 mikronov. Med proliferirajočimi celicami (na razdalji, manjši od 100 mikronov) in anoksičnimi celicami ter območji nekroze (oddaljenimi več kot 200 mikronov) se nahaja vmesno hipoksično območje, t. i. območje mirujočih in proti sevanju odpornih tumorskih celic, ki pa imajo ohranjeno sposobnost delitve. Te celice so ob izboljševanju življenjskih pogojev lahko začnejo znova deliti. Ko z enim odmerkom sevanja dosežemo uničenje

celic v dobro oksigeniranih območjih, pride v času med dvema frakcijama do oksigenacije predhodno slabše oksigeniranih področij, saj je sedaj število potencialnih porabnikov kisika zmanjšano. Celice v teh območjih preidejo iz mirujoče v aktivno, proliferirajočo fazo, s tem pa postanejo občutljive za naslednji odmerek sevanja.

V nasprotju s teleterapijo je razporeditev doze v samem tumorju pri brahiterapiji mnogo bolj heterogena, padec doze v okolici radioaktivnih virov pa mnogo strmejši. Doza je neposredno ob virih višja, kot so tolerančne doze za posamezna zdrava tkiva, kar je treba upoštevati pri namestitvi vodil radioaktivnih virov.

Poudariti je treba, da je posamezen dnevni odmerek sevanja v teleterapiji izsevan v nekaj sekundah ali minutah, čemur sledi 24-urni interval brez obsevanja, ki omogoča popravo vsaj dela z ionizirajočim sevanjem nastalih okvar. Celokupni čas obsevanja je torej odvisen od števila odmerkov; kadar želimo z obsevanjem doseči ozdravitev, traja 5–7 tednov. Nasprotno pa je v brahiterapiji predpisana doza izsevana neprekinjeno, v enem odmerku, kar močno skrajšuje celokupni čas obsevanja. S tem se močno zmanjša tudi možnost za popravilo okvar, nastalih z obsevanjem, kar pomeni prednost predvsem pri hitro rastočih tumorjih.

Teleterapija in brahiterapija imata svoje pomanjkljivosti, ki se jim lahko izognemo s kombiniranjem obeh metod. To je še posebno uspešno pri zdravljenju ginekoloških rakov. S teleterapijo obsevamo velik volumen tkiva: pri tem se v obsevanem območju poleg tumorja in področnih bezgavk nahajajo tudi okoliška tkiva, katerih tolerančna doza (pri kateri še ne nastanejo trajne obsevalne poškodbe) je nižja od doze, potrebne za uničenje tumorja. Te doze ne smemo prekoračiti, sicer se poveča število zapletov med samim obsevanjem in tudi po njem. Namen teleterapije je doseči manjšanje volumna tumorja in uničenje morebitnih mikrozasevkov v področnih bezgavkah. Cilj brahiterapije, ki sledi, je obsevati z dovolj visokim odmerkom ostanek tumorja, da lahko upravičeno pričakujemo popolno izginotje tumorja. Okoliška zdrava tkiva dobijo med brahiterapijo znatno nižji odmerek sevanja kot med teleterapijo, saj se doza sevanja zmanjšuje s kvadratom razdalje od vira sevanja. Metodi lahko kombiniramo še s kemoterapijo ali drugimi sistemskimi zdravljenjem.

### Tehnični razvoj brahiterapije in širitev indikacij

Prvotnemu ročnemu vsajanju virov v tumor ali njegovo okolico je sledil razvoj mehanskih naprav, ki jih je mogoče voditi iz razdalje, varne pred učinki sevanja. To so t. i. naprave za naknadno polnjenje (angl. afterloading) vodil, predhodno vstavljenih v bolnika. Danes, ko uporaba visokoaktivnih virov izpodriva nizkoaktivne, si namreč ni mogoče predstavljati izvajanje brahiterapije (npr. s hitrim pretokom doze) z ročnim vstavljanjem virov, saj bi bile poškodbe izvajalca tudi ob še tako kratkem stiku z radioaktivnim virom zaradi njegove visoke aktivnosti in hitre depozicije doze v tkivu prehude.

Z uvedbo naprav za naknadno polnjenje in visokoaktivnih virov so se močno razširile indikacije za brahiterapijo, zlasti pri paliativnem obsevanju. S paliativnim namenom lahko s HDR-brahiterapijo obsevamo tumorje v sapniku,

požiralniku, danki, pa tudi v obsečnici in drugod. Poročajo tudi že o predoperativnem obsevanju rakov danke s HDR-tehniko. Klinični rezultati so vzpodbudni, močno je skrajšan tudi celokupni čas zdravljenja, kar zagotavlja ugoden finančni rezultat in zvišuje udobje bolnikov.

Brahiterapija kot način zdravljenja rakavih bolezni pa mora, enako kot drugi načini onkološkega zdravljenja, upoštevati nekatera merila za zagotavljanje klinične objektivnosti. Ta merila so naslednja:

1. mednarodno dogovorjen način kontrole kvalitete kalibracije virov, specifikacije doze ter način njenega predstavljanja, kar omogoča primerjanje dozimetričnih podatkov med radioterapevtskimi centri;
2. standardizirana nomenklatura ter sistem vrednotenja obolenosti kot posledice brahiterapevtskega zdravljenja;
3. standardizacija brahiterapevtskih tehnik.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo desetletja uporabljali brahiterapijo z niskim pretokom doze. Prvotnemu neposrednemu vsajanju virov je sledilo t. i. ročno naknadno polnjenje nosilcev virov sevanja. Pozneje pa smo z nakupom naprav za naknadno polnjenje praktično v celoti prešli na avtomatizirano polnjenje predhodno vstavljenih nosilcev virov sevanja. Prednosti te metode so velike, saj so predvsem negovalno osebje in tudi terapevti mnogo manj izpostavljeni ionizirajočemu sevanju.



**Slika 5.** Obsevalna naprava GammaMed Plus PDR med menjavo vira sevanja.

Leta 2004 smo začeli uporabljati obsevalno napravo s pulzirajočim pretokom doze. Nakup naprave GammaMed Plus PDR nam je omogočila donacija Poslovne skupnosti Mercator leta 2003. Vir sevanja v napravi je iridij ( $^{192}\text{Ir}$ ) z 72-dnevno razpolovno dobo; vir zamenjamo vsake 3 mesece (slika 5).

Naprava deluje tako, da en sam vir sevanja vstopa za določen čas zaporedoma iz enega vodila v drugega. Kako

globoko seže v posameznem vodilu, je določeno z računalniškim programom, ki podpira to napravo. Računalniška podpora omogoča tudi simulacijo obsevanja, preden se to zares izvede, s tem pa vnaprejšnjo optimizacijo obsevalnega načrta. Računalnik se pri izračunavanju položaja vira in obsevalnega časa za vsako posamezno vodilo ravna po obsevalnem volumnu, ki ga je pred tem, določil radioterapevt. V praksi to ne pomeni nič drugega kot primerjanje zelene dozne razporeditve (določi jo radioterapevt) s simulirano (izdela jo računalnik).

Z napravo, ki nudi številne tehnične možnosti izvajanja obsevanja, smo razširili krog indikacij na področje intersticijske brahiterapije. To smo pred dvema letoma zaradi prekinjene dobave iridijevih virov opustili. Z novo napravo GammaMed Plus PDR izvajamo intrakavitarno brahiterapijo (ginekološki raki) in po skoraj dveletnem presledku spet tudi brahiterapijo z vsadki.

Še večji razmah brahiterapevtske dejavnosti si obetamo s preselitvijo enote v nove prostore, ki bodo predvidoma na voljo leta 2005. Tam bo poleg drugih dejavnosti mogoče izvajati tudi brahiterapijo s hitrim pretokom doze. Na novem oddelku bosta dve napravi za PDR in ena naprava za HDR.

### Sklep

Z načrtovanimi obsevalnimi napravami za naknadno polnjenje bomo že v bližnji prihodnosti lahko izvajali tudi paliativno zdravljenje različnih rakov. S tem bomo gotovo razbremenili teleterapevtske obsevalni naprave in skrajšali čakalne vrste. Predstavljena posodobitev hkrati pomeni, da osebje, tako zdravniki, ki posege izvajajo, kot tudi negovalno osebje, ne bodo po nepotrebnem izpostavljeni ionizirajočemu sevanju.

### Priporočen vir:

Gerbaulet A., Pötter R., Mazon J. J., Meertens H., Limbergen E. V., eds. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, ACCO, Leuven, 2002.