

MAJ-DZIEDZIC, Monika, BRZOZOWSKA, Anna, SIKORA, Marcelina, ZARZYCKA, Marta, PLEWNIOK, Ines, DUBIEL, Jeremiasz, MAJ, Adrian, ŚMIETANA, Greta, WARNO, Martyna and KOZIK, Wiktor. Brachytherapy in Breast Cancer Treatment: Physical and Biological Aspects. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;62:164-181. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.62.011>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/48370>
<https://zenodo.org/records/10692426>

The journal has had 40 points in Minister of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 05.01.2024 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical culture sciences (Field of medical and health sciences); Health Sciences (Field of medical and health sciences). Punkty Ministerialne 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 05.01.2024 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2024; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 27.01.2024. Revised: 15.02.2024. Accepted: 22.02.2024. Published: 22.02.2024.

Brachytherapy in Breast Cancer Treatment: Physical and Biological Aspects Brachyterapia w leczeniu raka piersi: aspekty fizyczne i biologiczne

1. Monika Maj-Dziedzic

Wojewódzki Szpital Zespolony in Kielce

Ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce

<https://orcid.org/0009-0002-6922-0813>

majmonika1001@gmail.com

2. Anna Brzozowska

Provincial Hospital in Kielce

Ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce

<https://orcid.org/0009-0003-5406-3373>

Brzozowskaa01@gmail.com

3. Marcelina Sikora

University Clinical Hospital in Poznan

Ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

<https://orcid.org/0009-0002-3930-1276>

sikorka.marcelina@gmail.com

4. Marta Zarzycka

Provincial Specialist Hospital in Wrocław

Ul. Kamińskiego 73A, 51-124 Wrocław

<https://orcid.org/0009-0004-2416-1789>

zarzycka.marta.julia@gmail.com

5. Ines Plewniok

Provincial Hospital in Bielsko-Biała

Ul. Aleja Armii Krajowej 101, 43-316

<https://orcid.org/0009-0006-5211-5282>

plewniokines@gmail.com

6. Jeremiasz Dubiel

Wielospecjalistyczny Szpital Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej in Nowa Sól

Ul. Chałubińskiego 7 67-100 Nowa Sól

<https://orcid.org/0009-0008-9886-390X>

aod.legolas@gmail.com

7. Adrian Maj

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie,
ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-8730-1072>

adrian.w.maj@gmail.com

8. Greta Śmietana

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie,
ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-1223-7323>

greta.smietana@gmail.com

9. Martyna Warno

District Health Centre in Malbork

Ul. 500-lecia 23, 82-200 Malbork

<https://orcid.org/0009-0000-2575-9118>

martyna.warno@gmail.com

10. Wiktor Kozik

Szpital Powiatowy. ZOZ

Krakowska 91, 39-200 Dębica, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-1831-3634>

wiktor.kozik.pw@gmail.com

Abstract

Introduction

This scientific paper focuses on the treatment of breast cancer, one of the most common cancers among women. Despite increased awareness and the popularity of screening tests, statistics indicate a significant rise in incidence. The paper presents breast-conserving treatment methods, including brachytherapy, as a modern technique with promising outcomes. It describes the physical properties of ionizing radiation used in brachytherapy, discussing the photoelectric effect, Compton effect, and the phenomenon of pair production.

The paper then delves into the biological effects of ionizing radiation, emphasizing the dependence on the cell cycle phase. It highlights lethal, sublethal, and potentially lethal cellular damage, categorizing the effects of radiation interaction into early and late responses.

The discussion transitions to the application of brachytherapy in breast cancer treatment, focusing on various techniques such as LDR, PDR, and HDR. The paper provides a detailed description of brachytherapy's use in breast-conserving treatment, considering contraindications, treatment planning, and Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) techniques.

The radioisotopes used in brachytherapy are also presented, with special attention to Iridium-192. The physical and practical aspects related to this isotope are discussed, along with other commonly used radioisotopes such as Cesium-137, Cobalt-60, and Strontium-90.

The paper concludes with a summary, emphasizing the significance of brachytherapy in breast cancer treatment and outlining its prospects for development. The authors highlight precision and shortened therapy duration.

Aim of the study

The following paper aims to present a review of current knowledge regarding brachytherapy in the treatment of breast cancer and the treatment outcomes associated with this method.

The main goal is to raise awareness among healthcare professionals about current issues with improvement of breast cancer treatment procedures based on brachytherapy.

Materials and methods

This article presents the current state of knowledge about brachytherapy for breast cancer, as found in various scientific articles. The following English keywords and their Polish equivalents were used to search Google Scholar's medical databases: *brachytherapy, conservative treatment, breast cancer, BT, MammoSite*. The most relevant articles on the subject were selected.

Key words: *brachytherapy, conservative treatment, breast cancer, BT, MammoSite*.

Wprowadzenie

Statystyki epidemiologiczne raka piersi wskazują iż w krajach rozwiniętych jest to jednym z najczęściej wykrywanych nowotworów, aż 25-30% kobiet dotyka ten problem. Większość rejestrowanych przypadków dotyczy pacjentek między 45-65 rokiem życia [1]. W Polsce mimo średniej klasy zagrożenia oraz coraz większej świadomości kobiet i popularyzacji badań przesiewowych, zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła ponad 2-krotnie a w skali roku umiera blisko 5 tys. chorych. Szansą na zmniejszenie liczby zgonów jest poprawa wyników leczenia. Dzięki stale

rozwijającej się technice uzyskano możliwość wykorzystywania najnowocześniejszej obecnie metody leczenia jaką jest brachyterapia, stosująca źródła promieniotwórcze umieszczone bezpośrednio w guzie lub najbliższym jego sąsiedztwie. Jej śródtkankowe działanie gwarantuje większą precyzyjność, zmniejsza inwazyjność zabiegu, pozwala zaoszczędzić zdrowe tkanki, zwiększa komfort chorego a możliwość łączenia krótszego czasu terapii z wysokim prawdopodobieństwem wyleczenia intryguje nie tylko pacjentki ale i samych lekarzy [2].

Rozpoznanie raka piersi jest jednoznacznym wskazaniem do leczenia którego rodzaj zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego, budowy histologicznej oraz stanu pacjentki. W niektórych przypadkach można uniknąć amputacji i wdrożyć leczenie, które pozwoli na zachowanie piersi. Takie leczenie nazywamy terapią oszczędzającą piersi. Możliwość zastosowania BCT (breast conserving therapy) występuje u kobiet we wczesnym stadium zaawansowania choroby nowotworowej. Obejmuje ono zabieg lumpektomii-miejscowego wycięcia zmiany z zachowanym marginesem zdrowych tkanek, a w uzasadnionych przypadkach usunięcie węzłów chłonnych dołu pachowego oraz następową radioterapię której uzupełnieniem jest terapia- boost z zastosowaniem brachyterapii. Dzięki stale rosnącej świadomości w zakresie samokontroli oraz badań przesiewowych i diagnostyki, coraz większy odsetek chorych może być zakwalifikowany do leczenia raka piersi [3].

Celem niniejszej pracy jest przybliżenie zagadnień związanych z brachyterapią jak i samej metody oszczędzającej w leczeniu raka piersi, analiza danych związana z rokowaniem w przypadku zastosowania brachyterapii oraz określenie stopnia skuteczności leczenia.

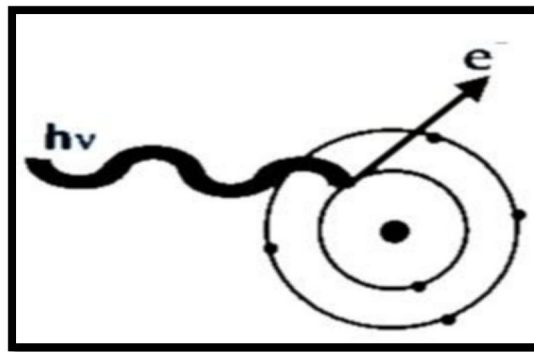
Właściwości fizyczne promieniowania jonizującego używane w brachyterapii

Promieniowanie, które jest wykorzystywane w brachyterapii jest wysokoprzenikliwym jonizującym promieniowaniem gamma o energii przekraczającej 0.35 MeV. promieniowanie tego typu jest emitowane w formie fotonów/kwantów. Rodzaje oddziaływań tego promieniowania z materią, to: Wewnętrzny Efekt Fotoelektryczny, Efekt Comptona, zjawisko tworzenia par [4].

Efekt Fotoelektryczny

Pierwszym rodzajem oddziaływania z materią wykorzystywanym w brachyterapii jest efekt fotoelektryczny. Jest to zjawisko, w którym foton gamma oddaje całą swoją energię na

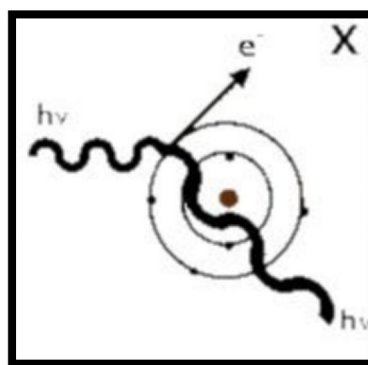
rzecz elektronu z powłok K, L, M, który jest silnie związany z jądrem atomowym. Przedmiotowe zjawisko zachodzić może w momencie, w którym energia fotonu jest wyższa od energii wiązania elektronu. W wyniku tego procesu elektron zostaje wybity ze swojej orbity, natomiast atom ulega jonizacji. Największe prawdopodobieństwo wybicia mają elektrony z powłoki K. Wolne miejsce na powłoce zapełnia elektron z wyższej powłoki.



Rys. 1. Efekt fotoelektryczny [5].

Efekt Comptona

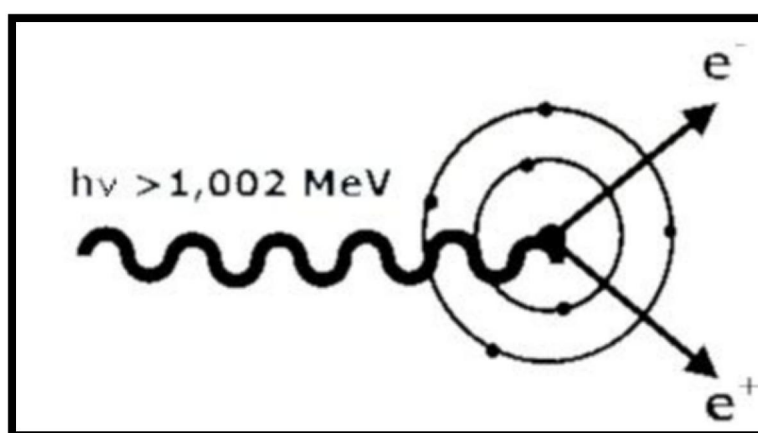
Drugim oddziaływaniem jest rozproszenie comptonowskie, które zachodzi, gdy fotony gamma rozpraszają się na elektronach, których energia wiązania z jądrem atomowym jest o wiele niższa niż energia fotonu. W efekcie opisywanego rozproszenia elektron pochłaniający energię fotonu jest wybijany, oraz powstaje foton o niższej energii.



Rys.2. Efekt Comptona [5].

Zjawisko tworzenia par

Trzecim, i zarazem ostatnim rodzajem oddziaływania jest zjawisko tworzenia par. W obecności cząstki posiadającej ładunek jądra bądź elektronu foton oddziałując z polem elektrostatycznym tej cząstki wytwarza elektron i pozyton. Energia fotonu, która pozostała po wytworzeniu zarówno cząstki jak i antycząstki, przekazywana jest tym cząstkom w formie energii kinetycznej. W przypadku, gdy dla pozytonu ta energia spadnie zupełnie, ulega on anihilacji z elektronem ośrodka. Powstają wtedy dwa elektrony, poruszające się względem siebie kolinearnie.



Rys.3. Zjawisko tworzenia par [5].

Biologiczne skutki promieniowania jonizującego

Działanie promieniowania fotonowego w elektrony atomów ośrodka biologicznie aktywnego powoduje zachodzenie tam szeregu procesów wywołanych przez wzbudzone elektrony. Efektywność biologiczna tych oddziaływań definiowana jest poprzez LET, czyli wielkość opisująca skuteczność, z jaką elektron przekazuje energię ośrodkowi. Zjawiska zachodzące to m.in jonizacja atomu, w wyniku której poprzez wybicie z atomu elektronu powstaje jon [6].

Powstanie promieniowania hamowania w którym elektron zbliżając się do jądra atomowego gwałtownie zmienia swój tor i traci energię kinetyczną, która chwilowo zaabsorbowana przez jądro jest oddawana przez nie w postaci promieniowania X [7].

Powstanie Promieniowania Czerenkowa, w którym cząstki z prędkością fazową wyższą od prędkości światła na skutek promieniowania tracą swoją energię a emitowana fala jest z zakresu światła widzialnego przez człowieka bądź nadfioletu [8].

Bardzo istotnym zagadnieniem, związanym z tematyką przedmiotowej pracy są skutki oddziaływania promieniowania jonizującego na komórkę. Uzależnione są one od fazy cyklu, w którym komórka się znajduje. Komórki są najbardziej wrażliwe w fazie mitozy i G2, natomiast najbardziej odporne na działanie promieniowania są w fazie S. Warto zaznaczyć, iż długość trwania cyklu jest indywidualna dla każdego typu komórek, i waha się w przedziale od kilkunastu godzin do kilku dni (co istotne, u komórek nowotworowych czas ten jest krótszy, niż u komórek zdrowych) [9].

Etapy skutków oddziaływania promieniowania jonizującego można podzielić jako fizyczne, chemiczne i biologiczne.

Skutki oddziaływania promieniowania jonizującego z komórką należą do fazy oddziaływań biologicznych, prowadzących często do śmierci komórki. Można rozgraniczyć je na dwie grupy: pośrednie i bezpośrednie [10].

Do bezpośrednich zaliczamy te, w których promieniowanie jonizujące oddziałuje bezpośrednio z elementami krytycznymi komórki [11].

Atomy targetu ulegają procesowi jonizacji, co w cyklu kolejnych przemian fizycznych i chemicznych prowadzi do uszkodzenia biologicznego. Skutki te są dużo bardziej prawdopodobne w przypadku, gdy LET jest wysokie [12].

Skutki pośrednie natomiast mają miejsce, gdy elektron o wysokiej energii porusza się przez uwodniony ośrodek, powodując wytworzenie się wolnych rodników dyfundujących w komórce i uszkadzających ważne struktury takie jak łańcuch DNA [13].

Efekty końcowe oddziaływania promieniowania z komórką można podzielić na cztery przypadki:

- brak wpływu;
- podziały komórkowe zostają opóźnione;
- apoptozy;
- i błąd w reprodukcji [14].

Biorąc pod uwagę czynnik czasu, skutki promieniowania dzielą się na wczesne, czyli występujące w przeciągu kilku dni od napromienienia prowadząc do śmierci komórki, i późne, indukujące nowotwory objawiające się w przeciągu lat od napromienienia [15].

Uszkodzenia komórkowe dzielą się na:

- letalne - nieodwracalne i prowadzące do śmierci komórki

- subletalne - mogące ulec naprawie w ciągu kilku godzin o ile nie będzie kolejnych uszkodzeń subletalnych prowadzących do śmierci komórki.
- potencjalnie letalne - ulegające naprawie jeśli nie wywoła się podziału komórkowego [16].

Brachyterapia w leczeniu raka piersi

Współczesna brachyterapia jest ukierunkowanym leczeniem wykorzystującym wysokie dawki promieniowania jonizującego co skraca czas i maksymalizuje wyniki leczenia. Polega na śródtkankowej lub kontaktowej aplikacji źródła. Źródło promieniotwórcze - radioizotop o krótkim zasięgu promieniowania, umieszczane jest za pomocą radioskopu - plastikowych rurek wprowadzanych bezpośrednio w okolice guza. Jego załadunek odbywa się automatycznie, po opuszczeniu przez personel bunkra, w którym odbywa się radioterapia. Precyzyjność brachyterapii umożliwia zniszczenie komórek nowotworu przy zminimalizowaniu możliwości uszkodzenia zdrowych tkanek sąsiadujących [17]. Stosowana samodzielnie bądź skojarzona z chirurgią, teleradioterapią czy chemioterapią daje zadowalające wyniki leczenia. W przypadku raka piersi, radioterapia jest standardową procedurą po mastektomii bądź lumpektomii i integralną częścią leczenia oszczędzającego. Odpowiednie dawki terapeutyczne są dobierane zgodnie z promieniowrażliwością nowotworu, co warunkuje dobranie sposobu leczenia z wykorzystaniem brachyterapii o odpowiednich dawkach frakcyjnych [18].

Obecnie ze względu na aktywność źródła brachyterapię dzieli się na terapię niskich i wysokich mocy dawek.

LDR (Low Dose Radiation), należy do brachyterapii konwencjonalnej. Zabieg trwa zwykle około doby, używane są źródła o stosunkowo niskiej aktywności promieniotwórczej 1-2 mCi / cm, co daje dawkę pochłoniętą 0,4-2 Gy/h . W metodzie tej najczęściej stosuje się cez 137. Leczenie przynosi świetne rezultaty, jednak wymaga unieruchomienia pacjenta na wiele godzin [19].

PDR (Pulsated Dose Radiation) polega na skojarzeniu fizycznych możliwości HDR (lepszego rozkładu izotopów w miejscu leczonym) jak i zwiększonej ochrony radiacyjnej personelu z pozytywnymi radiobiologicznymi cechami LDR czyli mniejszą liczbą odczynów popromiennych. Zwiększa również komfort pacjenta i opiekującego się nim personelu umożliwiając opiekę nad pacjentem w przerwach pomiędzy impulsami [20]. Stosowanym radioizotopem jest Iryd 192 o aktywności 0,5-1 Ci/cm. Sesje i przerwy planuje się tak by dawka całkowita odpowiadała zastosowanej dawce całkowitej w LDR . Impulsy mają długość

około 10 min a jednakowa dla każdego z nich dawka wynosi 0.5-1 Gy/h. Wykorzystanie techniki przesuwu źródła umożliwi lepszą ochronę zdrowych tkanek, a zastosowanie podwyższonej dawki frakcyjnej daje możliwość napromienienia lepiej zdefiniowanej objętości guza. Zastosowanie w PDR pojedynczego źródła redukuje znacznie koszty, o około 38% [21]. Wadami wynikającymi z zastosowania tej metody jest ryzyko odkształcenia aplikatora podczas wielokrotnego użytku jak i konieczność hospitalizacji chorego, co generuje dodatkowe koszty.

HDR (High Dose Radiation) należy do leczenia ambulatoryjnego, w metodzie stosowany jest Iryd 192 o aktywności 10Ci/cm, moc dawki > 12 Gy/h. Pojedyncza sesja trwa około kilku minut. Metoda ta korzysta z systemu „after-loadingu”, czyli zdalnie sterowanego ładowania źródeł. Skutkuje to zwiększoną ochroną personelu przed promieniowaniem jonizującym, pozwala zoptymalizować rozkład dawki, zmniejsza ryzyko powikłań związanych z długotrwałym unieruchomieniem pacjenta oraz istotnie wpływa na komfort podczas terapii. Do zalet HDR należy również jedno stałe źródło oraz odtwarzalność objętości napromienianej, niestety ma ograniczoną możliwość korekcji błędu, wymiana źródła jest bardzo kosztowna, a skutkami ubocznymi są ostre późne odczyny. Stosowana jest również w leczeniu paliatywnym ostrych nowotworów złośliwych [22].

Napromienienie pacjentki w leczeniu oszczędzającym zakłada zastąpienie amputacji piersi jednak większość wznów miejscowych stwierdza się w pobliżu łoża guza pierwotnego, dlatego też stosowane jest opromienienie łoża guza wiązką zewnętrzną lub zastosowanie brachyterapii śródtkankowej tzw. boostu, w dawce 10-20 Gy. Do leczenia kwalifikują się chore na raka piersi o stopniu I i II zaawansowania klinicznego. Wskazaniami klinicznymi jest lokalizacja górnego bieguna łoża po tumorektomii minimum 1 cm od powierzchni skóry, oddzielne blizny po tumorektomii i usunięciu węzłów chłonnych, położenie blizny po tumorektomii nad sutkiem w obrębie piersi umożliwiające założenie płytek unieruchamiających aplikatory śródtkankowe. Zabieg odbywa się w 5-10 dniowym odstępie po zakończeniu teleradioterapii dawką 4500-5000 cGy na okolice sutka. W przypadku znacznego odczynu popromiennego możliwe jest przedłużenie przerwy do 14 dni. Leczenie bez teleradioterapii możliwe jest przy małych guzkach z grupy niskiego ryzyka T1 Podawana dawka 10Gy dopasowana jest do powierzchni aplikatorów przy wystarczającym marginesie chirurgicznym- 5mm [23].

Bezwzględne	Względne
Ciąża	Przewidywany zły efekt estetyczny (np. lokalizacja zabrodawkowa lub mała piers)
Wieloośrodkowy rak	Kolagenozy w wywiadzie
Rozległe mikrozwapnienia	Rak w dużym sutku po stronie lewej (duże pole napromieniania obejmujące nn. wieńcowe)
Uprzednia radioterapia na obszar sutka	Choroby współistniejące (utrudniające lub uniemożliwiające pełne leczenie)

Tabela 1. Przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego [24].

Planowanie leczenia

Przed leczeniem wymagana jest dokładna ocena wielkości i umiejscowienia guza, opis badania histopatologicznego i klasyfikacja nowotworu w skali TNM. Pacjentce wykonywany jest skan KT i/lub MRI w planowaniu 3D bądź dwa zdjęcia standardowe RTG w planowaniu 2D. Badania nad 4 wymiarem dają szansę na zwiększenie precyzyjności w rozkładzie izodoz dzięki wykluczeniu ruchomości oddechowej targetu [25]. Planowanie leczenia przeprowadza się według zasad systemu paryskiego, czas napromieniania wynosi od 4 do 15 min i zależy od aktywności źródła i liczby przewodnic w aplikatorze związana z liczbą aktywnych kanałów napromieniania. Decyzję o metodzie leczenia konsultują jednocześnie chirurg, chemioterapeuta i radioterapeuta. Po odkażeniu skóry płynami dezynfekującymi przeprowadzane jest miejscowe znieczulenie piersi. Część gruczołu piersiowego, w której znajduje się łoża po tumorektomii unieruchamiana jest między równoległymi płytkami plastikowymi typu mostek. Na czas leczenia aplikatory śródtkankowe przeprowadzane są przez otwory w płytkach na obszarze objętym planem napromieniania [25]. Po dostosowaniu ich długości i zabezpieczeniu odpowiednimi markerami przeprowadza się ponowne badanie tomograficzne w celu weryfikacji położenia systemem PLATO posiadającym możliwość implementacji owych obrazów. Definiowany jest obszar terapeutyczny, który zawiera łożę (lub bliźnę po łoży guza) z marginesem 1,5cm wokół niej na podstawie skanów TK. Radioterapeuta określa długości aktywne i nieaktywne każdego z aplikatorów. Tak przygotowany plan leczenia przygotowany jest do realizacji. Plan leczenia stanowi załącznik do karty pacjentki gdzie zawarte są również inne podstawowe dane kliniczne takie jak: imię, nazwisko, rozpoznanie kliniczne i histopatologiczne. Akceptacja przygotowanego

planu napromieniania potwierdzana jest podpisem (lekarza i fizyka) na karcie napromieniania i wprowadzana do systemu kontrolującego after loader [26].



Rys. 4. Brachyterapia po leczeniu oszczędzającym, stan po tumorektomii i teleradioterapii, widoczne implantowane 6 igieł stalowych do brachyterapii stabilizowane przy pomocy płytek mocujących (*template*) [27].

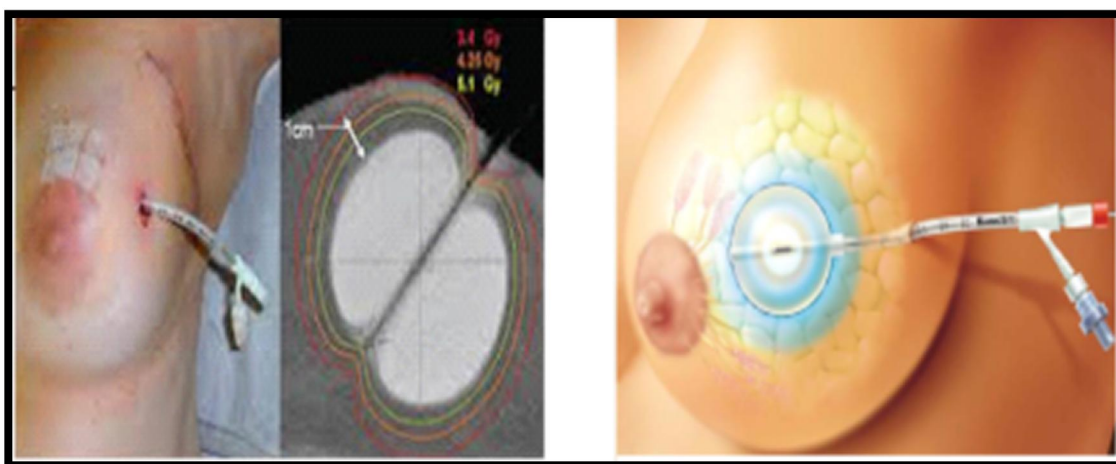


Rys. 5. Aplikacja śródkankowa igieł do brachyterapii HDR [28].

Techniki APBI

Metoda przyspieszonego częściowego napromieniania raka piersi HDR (APBI – Accelerated Partial Breast Irradiation) obejmuje wszystkie techniki, w których dawka frakcyjna jest większa niż 2 Gy a fragment piersi jest napromieniany w czasie krótszym niż 5-6 tygodni. Podstawowym założeniem jest objęcie miejsca po usunięciu guza z założonym marginesem zdrowych tkanek. Jest metodą wybieraną dla pacjentek powyżej 40 roku życia, z grupy niskiego ryzyka bez niekorzystnych czynników rokowniczych, I i II (T0 ,T1 , T2, N0 , M0) < 3cm [28]. Podstawowymi wskazaniami klinicznymi jest możliwość zlokalizowania łoża po tumorektomii w badaniu USG lub mammograficznym 1cm od powierzchni skóry, położenie blizny po tumorektomii nad sutkiem w obrębie piersi, oddzielne blizny po tumorektomii i usunięciu węzłów chłonnych, minimum 5 mm marginesy chirurgiczne po tumorektomii, brak przerzutów odległych w badaniach stopniujących przed leczeniem jak i w węzłach chłonnych w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym i niekorzystnych czynników mikroskopowych w badaniu guza [29]. Stosowana dawka całkowita wynosi 32 Gy. Dwie sesje dziennie po 4 Gy z minimum 8h przerwą. W technice tej zawiera się m. in. metoda

Mammosite. Opracowano ją celem ograniczenia technicznych trudności związanych z planowaniem leczenia w EBRT oraz aplikacją wielu aplikacji torów śródtkankowych. Balon MammoSite stosowany jest do brachyterapii łoży po guzie jako wyciągnięcie dawki podczas pooperacyjnej radioterapii po oszczędzającej terapii piersi. Zbudowany jest z silikonowego, dwuwarstwowego cewnika- warstwę zewnętrzną stanowi kulista powłoka. Zawiera ona kanał do napełnienia balonika powietrzem lub solą fizjologiczną, wewnętrzną stanowi kanał służący do wprowadzania izotopu promieniotwórczego. Balon umieszcza się w łoży pooperacyjnej w trakcie zabiegu lub pod kontrolą ultrasonografii do 10 tyg. po operacji. Wysokoenergetyczne źródło wprowadza się przez wewnętrzne światło przewodu do środka balonu, więc promieniowanie rozkłada się jednolicie w jamie po lumpektomii. Najczęściej podaje się dawkę całkowitą 34 Gy w 10 frakcjach w ciągu 5 dni. Dawkę normalizuje się w otaczających tkankach na głębokości 1 cm, wówczas na powierzchni balonu dawka jest dwukrotnie większa (izodoza 200%)[30].



Rys.6. Balon MammoSite umieszczony w piersi pacjentki MammoSite w miejscu po usunięciu guza zakwalifikowanej do leczenia oszczędzającego [27].

Radioizotopy używane w brachyterapii

Obecnie najpowszechniejszym pierwiastkiem stosowanym w brachyterapii jest Iryd 192. Źródło irydowe w postaci niełamliwego, sprężystego drutu o długości 3, 4 lub 5 cm składa się z rdzenia zamkniętego w platynowej otoczce o grubości 0.1 i średnicy zewnętrznej 0.5mm. W skład rdzenia wchodzi stop z 25% Irydu i 75% platyny. Przemianie beta irydu towarzyszy emisja kwantów gamma o średniej energii 0.350 MeV, okres półrozpadu izotopu trwa 74,4 dni. Początkowa aktywność wynosi 50MBq/cm źródła i stopniowo spada, co

uwzględniane jest w obliczeniach dozymetrycznych dla trwającej 4-6 dni terapii śródtkankowej [31]. Aplikatory irydowe są plastyczne, co umożliwia nadanie im kształtu i wymiaru odpowiedniego do potrzeb. Stosunkowo niska energia promieniowania ułatwia ochronę pacjenta i personelu przed nadmierną ekspozycją na promienie jonizujące. Promieniowanie beta natomiast jest całkowicie pochłaniane przez osłonkę platynową [32]. Aplikacja odbywa się techniką „after-loadingu”. Aby źródło radioaktywne mogło znaleźć zastosowanie w brachyterapii konieczne jest spełnienie pewnych warunków: odpowiednia energia (optymalnie 0.20.4MeV), odpowiednio długi okres półrozpadu (idealnie bez rozpadu cząsteczkowego), wysoka aktywność właściwa, brak gazowych produktów rozpadu, plastyczność, odporność na uszkodzenia [33].

Radioizotop	Okres półrozpadu	Aplikatory	Metoda stosowania	Energia	Zastosowanie
Iryd – 192 Ir-192	74,4 dni	Druty, igły ziarna	PDR, HDR	0,397 MeV	Czasowe implantacje śródtkankowe
Cez Cs-137	30,3 lat	Tuby, igły ziarna	LDR, HDR	0.662 MeV	Czasowe implantacje dojamowe i śródtkankowe
Kobalt Co-60	5,26 lat	Igły , tuby , płytki oczne	HDR	1,25 MeV	Czasowe implantacje dojamowe i śródtkankowe
Stront Sr-90	368 dni		LDR	2,07-3,63 MeV (beta)	Brachyterapia naczyniowa
Itr Y-90	2,5 dnia	ziarna	LDR	2,24 MeV	Czasowe implantacje dojamowe i śródtkankowe
Tantal Ta-182	115 dni	Druty , tuby	LDR	0,07-1,23 MeV	czasowe

Tabela 2. Radioizotopy stosowane w radioterapii [34].

Wyniki

W przypadku pacjentek, u których zastosowano leczenie oszczędzające w ocenie 5-letniej ryzyko wystąpienia remisji miejscowej wynosi 3,1%. Dzięki metodzie usunięcia guza nowotworowego z jednoczesnym zastosowaniem brachyterapii HDR-BT z radioizotopem Ir 192 jako boostem, otrzymane wyniki leczenia znacznie polepszają rokowanie przeżywalności. Dla owej metody ocena 5-letniego całkowitego czasu przeżycia wyniósł 89,2%, czas wolny od choroby 86,4%, a czas wolny od nawrotów 96,6%. Efekt kosmetyczny był również zadowalający. Po 2 latach od zastosowania leczenia, wartość wyniku kosmetycznego oscylowała między 1,76 a 1,87. Po 5 latach wynosiła 2,03 [27]. Niemniej jednak metoda ta niesie ze sobą możliwości powikłań. U niektórych pacjentek po 4 tygodniach od zakończenia leczenia wystąpił odczyn popromienny [35].

Autor	N	Zaawansowanie kliniczne	Metoda leczenia	Kontrola miejscowa	Przeżycia odległe	Powikłania
Serkies i wsp. [22]	20	• 16 chorych – boost po tumorektomii • 4 chorych – LABC	1. EBRT + BT: 10–20 Gy, 1 Gy/impuls co godz. 2. EBRT + BT	CR – 100%	nie oceniano	1 chora – teleangiektazje
de Pree [23]	2	wznova w bliźnie po mastektomii	BT: 40 Gy, 1 Gy/impuls co godz.		CR – 18 miesięcy	brak
Fritz i wsp. [18]	52	przerzuty do skóry klatki piersiowej	BT: 38–50 Gy w dwóch fazach rozdzielonych przerwą 4–6 tyg., 0,8 Gy/impuls co godz.	CR + PR – 89%	nie oceniano	• 52% – złuszczenie się na mokro naskórka, • 12% – martwica i/lub zwłóknienia w grupie chorych po wcześniejszej radioterapii
Harms i wsp. [19]	58	wznova w bliźnie po mastektomii	BT w dwóch fazach po 20 Gy w odstępie 31 dni, 0,5 do 1 Gy/impuls co godz.	PR + CR po 3 latach – 75%	nie oceniano	• 15,5% – ostre powikłania III stopnia • 60,3% – późne powikłania III stopnia • 50% – telangiektazje • 10,3% – zwłóknienia • 6,9% – IV stopnia
Harms i wsp. [9]	113	boost po tumorektomii	20–25 Gy lub 15 Gy w zależności od zaawansowania	wznova miejscowa 4,4% (5/113)	5 lat – 93% 8 lat – 82%	12,4% – stopień III (telangiektazje)

LABC – Locally advanced breast cancer, miejscowo zaawansowany rak piersi, EBRT – external beam radiotherapy, radioterapia przy użyciu wiązek zewnętrznych, BT – brachytherapy, brachyterapia, CR – complete remission, remisja całkowita, PR – partial remission, remisja częściowa

Rys.7. Wyniki brachyterapii zastosowanej w raku sutka [27].

Podsumowanie

Współczesna brachyterapia opiera się na zaawansowanych systemach komputerowych oraz wykorzystuje bezpieczne i wysoko aktywne źródło promieniowania. Staje się coraz bardziej uznaną metodą leczenia raka piersi. Nieocenioną zaletą jest maksymalne oszczędzenie zdrowych tkanek w sąsiedztwie guza.

Brachyterapia jest obiecującą metodą gwarantującą wysoki współczynnik skuteczności w leczeniu nowotworów piersi, szczególnie we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego. Pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczeń jak i w istotny sposób wpływa na komfort pacjentek oraz na zmniejszenie kosztów leczenia. Wyniki leczenia oszczędzającego uzupełnionego przez radioterapię, są równie dobre, jak wyniki uzyskiwane przy mastektomii.

Author's contribution

For full transparency , all submitted manuscripts must include an Author Contribution Statement stating the work of each author. For research articles with multiple authors, a short paragraph must be provided stating their individual contributions.

The following statements should be used: Conceptualization, Wiktor Kozik and Greta Śmietana methodology, Ines Plewniok and Martyna Warno; check, Adrian Maj; formal analysis, Marcelina Sikora; investigation, Marta Zarzycka; resources, Jeremiasz Dubiel; data curation, Ines Plewniok and Adrian Maj; writing- rough preparation, Wiktor Kozik; writing-review and editing, Anna Brzozowska; supervision, Monika Maj-Dziedzic; project administration, Martyna Warno; All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest for this work.

Piśmiennictwo:

- [1]. Jassem J, „Breast Cancer”. Springer-PWN, Warsaw 1998.
- [2]. Kabacińska R, Zuchora A, Olsarek K. „Classic brachytherapy systems. In: HDR Brachytherapy”. Via Medica, Gdańsk 2004.
- [3]. Składowski K. „Radiobiological foundations of HDR brachytherapy. In: HDR Brachytherapy”. Via Medica, Gdańsk 2004.
- [4]. Mayles P., Nahum A., Rosenwald J.C.: „Handbook of radiotherapy physics: theory and practice”. Taylor&Francis, Boca Raton, 2007, 1093-1099.
- [5]. E. Kałużny: „X-ray radiation in medicine” 2008/2009
- [6]. Łobodziec W., „Ionizing radiation dosimetry in radiotherapy”, WUŚ, Katowice 1999.
- [7]. Bøtter-Jensen L., McKeever S.W.S., Wintle A.G. „Optically Stimulated Luminescence Dosimetry”, Elsevier, Amsterdam, 2003.
- [8]. Griffiths D.J., Fundamentals of Electrodynamics, PWN, Warsaw, 2001. [9]. Grodzieński D.E., „Radiobiology”, PWN, 25-85; Warsaw; 1969.
- [9]. Hryniewicz A., „Human and ionizing radiation”, PWN, 84-125; Warsaw 2001.
- [10]. Fokas E, Kraft G, An H, Engenhardt-Cabillic R. „Ion beam radiobiology and cancer: time to update ourselves”. *Biochim Biophys Acta* 2009;1796:216–29.
- [11]. Friedrich T, Scholz U, Elsässer T, Durante M, Scholz M. „Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation”. *J Radiat Res* 2013;54:494–514.
- [12]. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:407–21.
- [13]. Tommasino F, Durante M. Proton radiobiology. *Cancers (Basel)* 2015;7:353–81.
- [14]. McNamara AL, Schuemann J, Paganetti H. „A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data”. 2015;60:8399–416.
- [15]. Friedrich T, Weyrather W, Elsässer T, Durante M, Scholz M. „Accuracy of RBE: experimental and theoretical considerations”. *Radiat Environ Biophys* 2010;49:345–9.
- [16]. Niwińska A. „Partial Breast Irradiation PBI”. 2003; 6: 643-7.

- [17]. Fritz P, Hensley FW, Berns C, Harms W, Wannemacher M. „Long-term results of pulsed irradiation of skin metastases from breast cancer”. Effectiveness and sequelae. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 368-76.
- [18]. Harms W, Krempien R, Hensley FW, Berns C, Wannemacher M, Fritz P. „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: 205-10.
- [19]. Resch A, Fellner C, Mock U, Handl-Zeller L, Biber E, Seitz W, Potter R. „Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy a second chance to preserve the breast”. *Radiology* 2002; 225: 713-8.
- [20]. 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.
- [21]. Serkies K, Badzio A, Sawicki T, Tarnowska Z, Górzeński M, Jassem J, Ziembowski A, Chwirot P, Świerblewski M. „PDR brachytherapy: a report on one-year clinical experience at the Medical University of Gdańsk”. *Rep Pract Oncol Radioth* 2001; 3: 135-40.
- [22]. de Pree C, Popowski Y, Weber D, Nouet P, Rouzaud M, Kurtz JM. Feasibility and tolerance of pulsed dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 971-6.
- [23]. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, Kreienberg R, Sauer R. Partial Breast Irradiation after Breast-Conserving Surgery. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 1-8.
- [24]. J. Ryś, W. Wysocki, E. Chmielnik, W. Olszewski: „Types of operations performed in breast cancer patients and principles of securing tissue material for histological examination”. *Polish Journal of Pathology*; 2012.
- [25]. I.K.K. Kolkman – Deurloo, A.G. Visser et al. „Optimization of interstitial volume implants”; *Radiotherapy and Oncology* 31; 229 – 239; 1994 125.
- [26]. Weed DW, Edmundson GK, Vicini FA, Chen PY, Martinez AA. Accelerated partial breast irradiation: A dosimetric comparison of three different techniques. *Brachytherapy* 2005.
- [27]. Janusz Skowronek: „Pulsed Dose Rate (PDR – BT) brachytherapy in treatment of breast cancer”. *Współczesna Onkologia* vol. 11; 2 (72–81); 2007.
- [28]. Joanna Terlikiewicz, Roman Makarewicz: „The role of HDR brachytherapy in palliative treatment of patients with advanced cancer”. *Advances in Palliative Medicine*;5(2):62-70; 2006.
- [29]. Makarewicz R: „Brachytherapy HDR.” *Via Medica*. Gdańsk 2004.
- [30]. Kini V. Balloon breast brachytherapy – Review of current data. *Brachytherapy* 2005; 4: 181-2.

- [31]. A. Wronczewska, R. Kabacińska, A. Zuchora i wsp. „The effect of geometrical optimisation on some parameters of dose distribution as exemplified by brachytherapy applied in patients with breast cancer”; Report Practical Oncology Radiotherapy No.6; 127 – 134; 2001.
- [32]. G.K. Edmundson “Geometry based optimisation for stepping source implants Brachytherapy HDR and LDR”; Proceeding Brachytherapy Meeting; Michigan 1989.
- [33]. Faten Ahmad, P. Aletti et al. “Influence of dose point and inverse optimization on interstitial cervical and oropharyngeal carcinoma brachytherapy”; Radiotherapy and Oncology 73; 331 – 337; 2004.
- [34]. Keisch M, Arthur DW. Current perspective on the MammoSite Radiation Therapy System – A balloon breast brachytherapy applicator. Brachytherapy 2005; 4: 177-80.
- [35]. White J. MammoSite and accelerated partial breast irradiation: Rethinking one-size-fits-all breast irradiation after lumpectomy. Brachytherapy 2005; 4: 183-5.