

Unikalna charakterystyka fizyczna brachyterapii sprawia, że obowiązujące w radioterapii zasady radiobiologiczne zyskują w odniesieniu do poszczególnych technik napromieniania z wykorzystaniem źródeł promieniotwórczych indywidualne, wymagające uwzględnienia w praktyce klinicznej, cechy. Dodatkowo, postępujący rozwój wiedzy na temat biologii nowotworów, a zwłaszcza zjawisk naprawy uszkodzeń popromiennych, stawia obecnie w nowym świetle zagadnienia skutków biologicznych wszystkich stosowanych technik brachyterapii. W artykule omówiono ich charakterystykę radiobiologiczną, odnosząc się do ugruntowanych w radioterapii dogmatów oraz analizując je w kontekście najnowszych wyników badań nad biologicznym profilem nowotworów i tkanek prawidłowych. Zwrócono uwagę na różnice pomiędzy skutkami biologicznymi brachyterapii i napromieniania wiązką zewnętrzną oraz wynikające z nich zmiany w odnośnych modelach matematycznych.

Słowa kluczowe: radiobiologia, brachyterapia, teleradioterapia, model L-Q.

Radiobiologia w brachyterapii

Radiobiology in brachytherapy

Agnieszka Żyromska, Roman Makarewicz

Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, *Collegium Medicum*
im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Pionierzy doświadczeń radiobiologicznych

Radiobiologia jako dziedzina w głównej mierze eksperymentalna od samego początku swojego rozwoju czerpała z doświadczeń ze źródłami promieniotwórczymi stosowanymi w brachyterapii (BTH). Za nieumyślnego pioniera tych eksperymentów uważa się Antoine'a Henriego Becquerela. Opisany przez niego skórny odczyn popromienny był efektem nierozważnego pozostawienia w kieszeni spodni pojemnika z radem [1]. W sposób zaplanowany podobne doświadczenie przeprowadził w 1901 r. Pierre Curie, eksponując na działanie radu skórę własnego przedramienia [1]. W 1912 r. Schwarz opisał mniejsze nasilenie odczynu popromiennego w warunkach ucisku tkanek przedramienia przez pojemnik z radem w porównaniu z efektem wynikającym z ekspozycji na działanie źródła luźno przylegającego do skóry [1]. Na kilkadziesiąt lat przed ogłoszeniem znaczenia hipoksji dla skuteczności radioterapii [2] zinterpretował zaobserwowane zjawisko jako wynik różnicy w nasileniu przepływu krwi przez napromieniane tkanki.

Radiobiologiczne zalety umieszczania źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w guzie przewidywał już w 1903 r. Alexander Graham Bell, zwracając uwagę na odmienną w porównaniu z napromienianiem wiązką zewnętrzną dystrybucję dawki promieniowania [3]. Sugerowane przez niego eksperymenty z radem oraz równoległe prowadzone doświadczenia z promieniami X doprowadziły w ciągu następnego półwiecza do opracowania wspólnych dla teleradioterapii (TRTH) i BTH podstaw radiobiologicznych. Traktowane do dziś jako dogmaty, stały się w ostatnich latach przedmiotem żywej dyskusji, jaką stanowi szereg współczesnych prac eksperymentalnych, wskazujących tym samym nowy, fascynujący obszar wiedzy radiobiologicznej.

Dogmaty radiobiologiczne – brachyterapia a teleradioterapia

Teoria DNA jako tarczy biologicznej

Dogmat w radioterapii kluczowy – teoria DNA jako tarczy biologicznej napromienianych komórek [4, 5] – uznany w odniesieniu do wszystkich technik napromieniania, właśnie w kontekście BTH stał się atrakcyjnym tematem polemiki. Charakterystyczne dla tej metody gradienty dawek promieniowania i związana z tym niejednorodność mocy dawki w obszarze tarczowym stwarzają potencjalnie warunki (wystąpienie lokalnie zakresów dawek mniejszych niż 0,5 Gy) do pojawienia się odpowiedzi popromiennej, która nie jest inicjowana depozycją energii w jądrowym DNA. Dane eksperymentalne wskazują na możliwość wystąpienia co najmniej 2 tego typu odpowiedzi: zjawiska odwrotnej mocy dawki (*inverse dose rate effect*) i tzw. odpowiedzi przystosowawczej (*adaptive response*). Pierwszy z efektów, opisany dla mocy dawek < 0,3 Gy/godz., odpowiada za nasilenie wrażliwości komórek na promieniowanie, co prawdopodobnie wynika z ich akumulacji w promieniowrażliwej fazie cyklu życiowego – G2. Zjawisko wykazano jednak dla kilku zaledwie linii komórkowych i nie potwierdzono w warunkach *in vivo* [6, 7]. Jego pojawienie się wydaje się jednak realne w przypadku stosowania

Due to the unique physical characteristics of brachytherapy the radiobiological principles which are obligatory in radiotherapy acquire individual features with reference to particular irradiation techniques using radioactive sources and should be taken into account in clinical practice. Additionally, the progressive development of knowledge on cancer biology, especially on post-irradiation repair phenomena, presents the issue of biological effects of all brachytherapy techniques in a new light today. In the article we discuss the radiobiological characteristics of brachytherapy methods, relating to established dogmas and analysing them in the context of the latest results of studies on the biological profile of cancers and normal tissues. We point out differences between biological effects of brachytherapy and external beam irradiation as well as resulting changes in relevant mathematical models.

Key words: radiobiology, brachytherapy, external beam irradiation, L-Q model

implantów stałych, gdy moc dawki promieniowania spada do wartości krytycznych [8]. Drugi z efektów, odpowiedź przystosowawcza, polega na przyspieszeniu naprawy uszkodzeń subletalnych (USL), tj. skróceniu połowkowego czasu naprawy ($T_{1/2}$), gdy właściwa dawka promieniowania (*challenge dose*) zostanie poprzedzona niską dawką początkową (*primary dose*) [9, 10]. Ponieważ brachyterapię niską mocą dawki można przyrównać do serii dawek początkowych, oddzielonych od siebie krótkimi odstępami czasu, słuszna wydaje się teoria o znaczącym potencjalnym wpływie odpowiedzi przystosowawczej na jej skuteczność [11]. Tymczasem efekt ten wykazano ostatnio dla linii komórkowych raka jajnika i glejaka wielopostaciowego napromienianych metodą brachyterapii pulsacyjnej (BP). Udowodniono jego zależność od linii komórkowej oraz wielkości pulsu i długości przerw między pulsami [12]. Pozostałe zjawiska popromienne wynikające z oddziaływania na inne niż DNA tarce biologiczne komórki, w tym najlepiej poznane efekt widza (*bystander effect*) i nadwrażliwość na promieniowanie w zakresie niskich jego dawek (*hypersensitivity syndrome*), budzą zainteresowanie wyłącznie teoretyczne – tak ze względu na zakresy dawek, w których są obserwowane, jak i ze względu na fakt, że wykazano je dla linii komórkowych odpowiadających nowotworom napromienianym technikami BTH (raka szyjki macicy, stercza, odbytnicy, pęcherza, raka gruczołowego płuca, glejaka wielopostaciowego) [13].

Jak dotąd brakuje dowodów na ich znaczenie kliniczne, a przewidywana przez niektórych badaczy możliwość eliminowania drogą tych zjawisk funkcjonalnych grup napromienianych komórek i tym samym zapobiegania popromiennej kancerogenezie poddają w wątpliwość ich wpływ na leczniczą skuteczność napromieniania.

Teoria „4R”

Naprawa uszkodzeń subletalnych (*Repair*)

Doskonałym punktem wyjścia do dalszych rozważań jest kolejny, złożony dogmat radiobiologiczny – słynne „4R” Withersa, podstawa zrozumienia skuteczności frakcjonowanej radioterapii wobec guza i ochronnego jej wpływu wobec tkanek prawidłowych [14]. W BTH „R” najlepiej poznany, a przy tym niezwykle istotny dla porównań pomiędzy poszczególnymi jej technikami jest naprawa uszkodzeń subletalnych. Zjawisko to uznano za podstawowy czynnik różnicujący BTH niską i wysoką mocą dawki (*low dose rate* – LDR i *high dose rate* – HDR). Wprawdzie 1 Gy promieniowania γ o niskiej mocy dawki produkuje w przeliczeniu na komórkę diploidalną tyle samo uszkodzeń określonego rodzaju (ok. 25–40 podwójnych pęknięć nici DNA, 1000 pęknięć pojedynczych, 3000 modyfikacji zasad [15]) co 1 Gy promieniowania γ o wysokiej mocy dawki, niemniej czas potrzebny na dostarczenie 1 Gy przy zastosowaniu BTH LDR stwarza komórce możliwość naprawy powstałych uszkodzeń popromiennych już w trakcie ekspozycji na promieniowanie (wzrasta udział śmierci komórkowej spowodowanej „efektem jednego trafienia”). Zatem dawka 1 Gy podana techniką BTH HDR lub LDR nie są sobie równoważne, gdy kryterium oceny stanowi przeżycie komórkowe.

Analizę naprawy powstałych w wyniku brachyterapii uszkodzeń subletalnych ułatwia znajomość opisujących ją parametrów. Najczęściej wykorzystywany, podobnie jak w teleradioterapii, jest współczynnik α/β – wykładnik pojemności (zdolności) naprawczej tkanek, który w brachyterapii może stanowić nie tylko podstawę modulacji frakcjonowania dawki promieniowania, ale także zmiany mocy dawki (np. niskie α/β oznacza istotny wpływ ochronny na przeżycie komórkowe nie tylko podziału dawki całkowitej na frakcje, ale także obniżenia mocy dawki). Drugi z parametrów, stała naprawy μ , zależny od połowkowego czasu naprawy ($T_{1/2}$) wykładnik kinetyki naprawczej danej tkanki ($\mu = 0,696/T_{1/2}$), zyskał ostatnio rangę szczególnie istotnego w kontekście porównawczych analiz skuteczności i toksyczności różnych technik brachyterapii. Wykazanie dla niektórych późno reagujących tkanek zdrowych zwierząt (skóry, płuc, rdzenia kręgowego) zjawiska 2-fazowego przebiegu naprawy USL, w którym fazę szybką charakteryzuje $T_{1/2}$ wynoszące zaled-

wie 10–15 min [16], okazało się potencjalnie istotne w kontekście efektów biologicznych brachyterapii pulsacyjnej. Modele matematyczne porównujące skuteczność biologiczną BP do BTH LDR wykazały, że dla tkanek o $T_{1/2} < 0,5$ godz. uszkodzenie powstałe w wyniku napromieniania pulsacyjnego jest ilościowo większe niż powstałe w wyniku ciągłego napromieniania niską mocą dawki (dla takich samych dawek całkowitych i takich samych całkowitych czasów leczenia) [17, 18]. W tym przypadku BP wywołuje skutek biologiczny porównywalny bardziej do efektu BTH HDR niż LDR, którą, zgodnie z pierwotnym założeniem, miała naśladować. Wyjaśnieniem zjawiska może być charakterystyczny dla BP złożony rozkład mocy dawki w obszarze tarczowym. Wprawdzie średnia moc dawki przypadająca na całkowity czas leczenia odpowiada BTH LDR i wynosi 0,5 Gy/godz., ale w przeliczeniu na puls promieniowania równa jest 3 Gy/godz. (dla pulsów 10-minutowych podawanych w odstępie 1 godz. przy wykorzystaniu źródła o aktywności nominalnej 1 Ci) i odpowiada zakresowi BTH MDR (*medium dose rate*), podczas gdy w punkcie oddalonym o 5 mm od źródła wynosi 2,8 Gy/min (0,11 Gy/2,5 s postoju źródła), a zatem oznacza oddziaływanie wysokiej mocy dawki, utrzymując się na poziomie > 10 Gy/godz. w promieniu 20 mm od źródła [17, 19]. Przy założeniu, że wszystkie guzy nowotworowe charakteryzuje krótkie $T_{1/2}$ naprawy, a wszystkie tkanki prawidłowe $T_{1/2}$ kilkakrotnie dłuższe, opisywane zjawisko mogłoby teoretycznie przyczynić się do osiągnięcia zysku terapeutycznego, o ile efekt różnicowy półowokowych czasów naprawy przewyższałby efekt niskiego α/β tkanek późno reagujących. Niestety, dane dotyczące kinetyki naprawy poszczególnych nowotworów i tkanek zdrowych są nadal skąpe. Poza badaniami eksperymentalnymi do rozszerzenia wiedzy na ten temat przyczyniła się ostatnio analiza CHART, wskazując z kolei na znacznie dłuższe niż przyjmowane dotąd półowokowe czasy naprawy (średnio 1,5 godz. [20, 21]) niektórych prawidłowych tkanek późno reagujących, wynoszące ≥ 4 godz. [22]. Tak wolna kinetyka naprawy przemawia na niekorzyść BTH LDR, oznaczając ograniczenie naprawy w trakcie napromieniania. Jednocześnie wydaje się nie mieć wpływu na powikłania ze strony tkanek prawidłowych w przypadku BTH HDR – przy realnym założeniu, że naprawa USL nie zachodzi w trakcie pojedynczych kilkuminutowych frakcji napromieniania, a jej osiągnięcie możliwe jest pomiędzy frakcjami, o ile dzieli je odpowiednio długa przerwa [23, 24].

Tocząca się w trakcie BTH LDR naprawa USL wymaga uwzględnienia w modelach matematycznych, które opisują biologiczne skutki napromieniania, i które dla BTH HDR przyjmują tę samą postać, co w teleradioterapii. W tym celu, posługując się modelem liniowo-kwadratowym (*linear-quadratic model* – model L-Q), Fowler zaproponował wprowadzenie do równania dawki biologicznie równoważnej (*biologically equivalent dose* – BED), będącej funkcją fizycznej dawki promieniowania (D) i względnej skuteczności biologicznej (*relative effectiveness* – RE) czynnika „g” jako funkcji całkowitego czasu ekspozycji na promieniowanie (t) i $T_{1/2}$ naprawy napromienianych tkanek [25]:

$$BED = D \times g \times RE,$$

$$\text{gdzie } g = 2 (\mu t - 1 + e^{-\mu t}) / (\mu t)^2,$$

$$\text{gdzie } \mu = \ln 2 / T_{1/2}.$$

W przypadku BP czynnik „g” (opisuje w tym przypadku naprawę toczącą się zarówno między pulsami, jak i podczas całego napromieniania) zależy dodatkowo od liczby pulsów i czasu między nimi. Wykorzystując w praktyce klinicznej model L-Q, warto mieć na uwadze aspekty, które nie są przez nich uwzględniane. Pierwszy z nich to możliwość wpływu na skuteczność biologiczną BTH LDR i BP odpowiedzi przystosowawczej. Drugi to szczególna charakterystyka fizyczna brachyterapii, przydająca pojęciu BED nieco odmiennego znaczenia niż przyjmuje się w teleradioterapii. Podczas gdy w TRTH stosunkowo homogenna dawka w obszarze tarczowym pozwala stosować pojedynczą wartość BED, w BTH gradienty dawki powodują, że dawka, moc dawki, a w konsekwencji BED zmieniają wartość w miarę wzrostu odległości od źródła. Biologiczny skutek niejednorodności BED w obszarze tarczowym określił Steel, szacując, że w promieniu 1 cm od źródła frakcja komórek przeżywających wynosi $< 10^{-20}$, ale już kilka mm dalej dramatycznie rośnie do wartości krytycznej dla wyleczenia miejscowego [26]. Zatem obliczanie BED dla kilku punktów geometrycznych, zgodnie z przyjętą w brachyterapii praktyką, może być niewystarczające, by w pełni ilościowo ocenić efekt biologiczny napromieniania. Warto też zauważyć, że efektywny rozkład BED różni się w zależności od stosowanej techniki BTH. W przypadku BTH LDR statyczna pozycja źródeł powoduje, że w każdym punkcie obszaru napromienianego oddziałują one jednocześnie z tą samą mocą dawki w tym samym całkowitym czasie leczenia. W przypadku źródeł kroczących moc dawki w danym punkcie obszaru tarczowego zmienia się w trakcie napromieniania w związku z różnicą w jego położeniu względem danej pozycji źródła. W konsekwencji, pomimo wynikającej z planu leczenia homogenej dawki kumulacyjnej, efekt biologiczny (rozumiany jako przeżycie komórkowe) w obszarze tarczowym nie jest jednorodny [27].

Choć naprawa uszkodzeń subletalnych jest w brachyterapii „R” najlepiej poznanym i znajdującym najwięcej odniesień w badaniach eksperymentalnych, nie mniej interesująco przedstawia się próba analizy pozostałych „R” (repopulacji, reoksygenacji i redystrybucji), zwłaszcza wobec spodziewanych różnic pomiędzy poszczególnymi technikami napromieniania z wykorzystaniem źródeł promieniotwórczych.

Repopulacja (*Repopulation*)

Na temat repopulacji, zjawiska uważanego w TRTH za jeden z najważniejszych mechanizmów decydujących o skuteczności leczenia, w brachyterapii brakuje istotnych danych. Niemniej, przesłanki teoretyczne pozwalają sądzić, że w przypadku BTH HDR długi całkowity czas leczenia sprzyja repopulacji zachodzącej pomiędzy poszczególnymi frakcjami napromieniania. Podobne przewidywania dotyczą implantów stałych o długim półowokowym okresie rozpadu, a zatem gdy czas ekspozycji na promieniowanie jest dłuższy od cyklu życiowego komórek guza (stąd stosowanie w przypadku nowotworów o wolnym obrocie komórkowym, np. raku stercza). Natomiast krótki całkowity czas leczenia charakterystyczny dla BTH LDR sprawia, że jakkolwiek repopulacja jest (o ile zachodzi) niewielka i klinicznie nieznacząca. To samo dotyczy implantów stałych o relatywnie krótkim półowokowym okresie rozpadu.

Reoksygenacja (*Reoxygenation*)

Na przesłankach jedynie opiera się wnioskowanie na temat zjawiska reoksygenacji w brachyterapii. Zakłada się, że napromienianie niską mocą dawki (krótkie schematy leczenia) nie wiąże się ze znaczącą reoksygenacją, natomiast jest ona możliwa, analogicznie do TRTH, pomiędzy frakcjami BTH HDR. Można też przyjąć, że BTH stosowana po długich schematach TRTH (np. w raku szyjki macicy) oddziałuje w warunkach lepszego utlenowania tkanek nowotworu. Jednocześnie badania eksperymentalne na zwierzętach wskazują, że sam zabieg śródtkankowej implantacji aplikatorów do BTH powoduje przejściowy wzrost hipoksji w guzie jako wynik zaburzenia perfuzji w tkankach. Ponieważ pełna perfuzja zachodzi w ciągu ok. 24 godz., zaleca się, by z pierwszą frakcją BTH zaczekać dobę po implantacji [28]. Z pojęciem zjawiska reoksygenacji wiąże się wciąż dyskutowana kwestia, czy tlen jest „czystym” modyfikatorem odpowiedzi na radioterapię, czy też współczynnik wzmożenia tlenowego, jak wskazują niektóre badania, obniża się w przewidywalny sposób przy obniżaniu dawki frakcyjnej lub mocy dawki [29–32]. Wiedza na ten temat mogłaby okazać się szczególnie przydatna w BP, w której modulowanie dawek na puls i odstępów między pulsami możliwe jest w szerokim zakresie.

Redystrybucja (*Redistribution*)

Efekty popromienne zależne od cyklu komórkowego należą w brachyterapii do najmniej poznanych. Można przyjąć, że w przypadku BTH HDR, analogicznie do TRTH, pierwsza frakcja promieniowania prowadzi do sterylizacji komórek znajdujących się w chwili ekspozycji w najbardziej promieniowrażliwych fazach cyklu (G2/M). Komórki pozostałe przy życiu ulegają natomiast okresowemu zatrzymaniu w tej fazie cyklu, w której uległy uszkodzeniu popromiennemu (tzw. częściowa synchronizacja), a po dokonaniu naprawy USL przesuwać się do następnej fazy – podlegają redystry-

bucji (desynchronizacji). W przypadku BTH LDR oraz implantów stałych zainteresowanie budzi możliwość występowania opisanego powyżej, zależnego od zatrzymania w fazie G2/M, odwrotnego efektu mocy dawki.

Skutki biologiczne poszczególnych technik brachyterapii – podsumowanie

Podsumowanie omówionych aspektów radiobiologicznych z uwzględnieniem poszczególnych technik brachyterapii przedstawiono w tabeli 1. Każda z metod napromieniania źródłami promieniotwórczymi wykazuje pewne charakterystyczne dla niej cechy, istotne przy wyborze indywidualnej strategii leczenia dla chorego. I tak, wyróżnikiem BTH LDR jest krótki całkowity czas leczenia oraz wynikająca ze zjawiska naprawy USL zależność efektu biologicznego [33], a w konsekwencji klinicznego [34, 35] od mocy dawki promieniowania (dowody kliniczne dla zakresu mocy dawek 0,3–1 Gy/godz.). Osiągnięcie korzyści stosowania BTH LDR w postaci ograniczenia powikłań ze strony tkanek zdrowych przy stosowaniu odpowiednio niskich mocy dawek promieniowania wymaga jednak spełnienia określonych warunków fizycznych (stabilna pozycja aplikatora w trakcie długotrwałego napromieniania) i biologicznych ($T_{1/2}$ naprawy tkanek prawidłowych w granicach umożliwiających naprawę w trakcie ekspozycji na promieniowanie). O ile warunki fizyczne do pewnego stopnia mogą być kontrolowane i udoskonalane, o tyle biologiczna charakterystyka narządów krytycznych nie tylko stanowi element stały, ale na obecnym etapie wiedzy w dużej mierze nieprzewidywalny.

Poprzez analogię do BTH LDR, można wnioskować, że BTH wysoką mocą dawki wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony tkanek zdrowych. Niemniej, korzystne parametry fizyczne metody (stabilne unieruchomienie chorego w związku z krótkim czasem pojedynczej frakcji promieniowania oraz możliwość optymalizacji rozkładu dawki), a potencjalnie także właściwości biologiczne

Tabela 1. Charakterystyka radiobiologiczna poszczególnych technik brachyterapii
Table 1. Radiobiological characteristic of individual brachytherapy techniques

BTH LDR	<ul style="list-style-type: none"> • efekt biologiczny i kliniczny proporcjonalny do mocy dawki promieniowania • niska moc dawki promieniowania równa się ograniczeniu powikłań ze strony tkanek zdrowych; wyjątek stanowią tkanki o długim $T_{1/2}$ naprawy USL • krótki całkowity czas leczenia równa się ograniczeniu repopulacji
BTH HDR	<ul style="list-style-type: none"> • wysoka moc dawki jest równoznaczna z większym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony tkanek zdrowych; wyjątek – tkanki o długim $T_{1/2}$ naprawy USL • korzystne parametry fizyczne równa się ograniczeniu powikłań ze strony zdrowych tkanek • długi całkowity czas leczenia oznacza repopulację • niedoszacowanie odpowiedzi biologicznej przez model L-Q dla dawek frakcyjnych $< 2 \text{ Gy}$ i $> 6 \text{ Gy}$
BP	<ul style="list-style-type: none"> • radiobiologiczne właściwości BTH LDR zależnie od wielkości pulsu i czasu między pulsami • dla tkanek o $T_{1/2}$ naprawy USL $< 0,5 \text{ godz.}$ uszkodzenie większe niż w wyniku BTH LDR • optymalizacja rozkładu dawki równa się ograniczeniu powikłań ze strony zdrowych tkanek • możliwość dostosowania wielkości pulsu i przerw między pulsami do kinetyki naprawczej napromienianych tkanek • niskie dawki/puls potencjalnie korzystne w stosunku do guzów hipoksycznych

niektórych tkanek prawidłowych (długie $T_{1/2}$ naprawy) zdecydowały o tym, że dotychczasowe obserwacje porównawcze chorych leczonych technikami LDR i HDR nie potwierdziły wyższości BTH LDR w zakresie tolerancji leczenia [36–40]. Można wręcz uznać, że wysoce konformalny charakter techniki HDR czyni z niej idealną metodę hipofrakcjonowania dawki promieniowania, co stwarza doskonałe możliwości wykorzystania zarówno w leczeniu paliatywnym, jak i radykalnym – w przypadku nowotworów, wobec których ten schemat radioterapii okazał się korzystny (rak stercza [41], piersi [42–44], pęcherza moczowego [45], odbytnicy [46, 47], czerniak [48], tłuszczakomięsak [49]). W codziennej praktyce klinicznej ważnym aspektem radiobiologicznym BTH HDR jest ograniczenie wiarygodności modelu L-Q, gdy stosowane dawki frakcyjne są niższe od 2 Gy lub wyższe od 6 Gy [50, 51]. W tych warunkach model L-Q nie doszacowuje odpowiedzi biologicznej ze strony zdrowych tkanek (ryzyko wystąpienia powikłań jest w rzeczywistości większe).

Fizyczne zalety BTH HDR przy zachowaniu radiobiologicznych właściwości BTH LDR miały stanowić o korzyściach stosowania brachyterapii pulsacyjnej (dane eksperymentalne wskazują, że napromienianie pulsami trwającymi 10 min, powtarzanymi co godzinę, przy nominalnej aktywności źródła 1 Ci równoważy przeżycie komórkowe charakterystyczne dla BTH LDR o mocy dawki 0,6 Gy/godz. [52]). I choć współczesne badania eksperymentalne wskazują na możliwość większego uszkodzenia tkanek o $T_{1/2}$ naprawy (lub składowej naprawy) < 0,5 godz. po BP niż po BTH LDR, technika pulsacyjna wydaje się stwarzać w BTH największe możliwości dostosowania fizycznych warunków napromieniania (zmiany wielkości pulsu i przerw między pulsami) do charakterystyki biologicznej tkanek zdrowych i nowotworów, w tym ich kinetyki naprawczej czy warunków utlenowania [53]. Udokumentowane eksperymentalnie duże ryzyko wystąpienia powikłań ze strony tkanek zdrowych o krótkim $T_{1/2}$ naprawy, wynikające ze złożonego rozkładu mocy dawki w obszarze docelowym, wymaga natomiast potwierdzenia w obserwacjach klinicznych.

Złożony efekt mocy dawki jest też wyróżnikiem techniki aplikacji implantów stałych (początkowa moc dawki zależna od dawki przepisanej i $T_{1/2}$ radionuklidu), których właściwości radiobiologiczne są stosunkowo mało poznane [54]. Cechą szczególnie istotną w tym przypadku wydaje się możliwość podania wysokiej dawki catkowitzkiej przy niskiej mocy dawki, co wiąże się z wysoką względną skutecznością biologiczną (1,4–2 dla J 125 i 10% wyższą dla Pd 103), narastającą dodatkowo w miarę radioaktywnego rozpadu źródła i tym samym obniżania mocy dawki [55].

Ogromnie szybki postęp technologiczny stwarza dziś w onkologii szerokie możliwości wykorzystania coraz doskonalszych metod diagnostycznych i leczniczych, w tym brachyterapii. Jednak właściwe wykorzystanie potencjału terapeutycznego coraz nowszych technik napromieniania, rozumiane jako indywidualny ich dobór dla każdego pacjenta, wymaga dziś przede wszystkim szerokiej wiedzy biologicznej na temat nowotworów i tkanek prawidłowych. Przyszłość brachyterapii zależy w głównej mierze od jej dalszego rozwoju.

Piśmiennictwo

- Hall EJ. Radiobiology for the Radiologist. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2000.
- Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955; 9: 539-49.
- Bell AG. The uses of radium. *Am Med* 1903; 6: 261.
- Erikson RL, Szybalski W. Molecular radiobiology of human cell lines. V. comparative radiosensitizing properties of 5-halodeoxyuridines and 5-halodeoxyuridines. *Radiat Res* 1963; 20: 252-62.
- Warters RL, Hofer KG. Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells. Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay. *Radiat Res* 1977; 69: 348-58.
- Mitchell JB, Bedord JS, Bailey SM. Dose-rate effects on the cell cycle and survival of S3 HeLa and V79 cells. *Radiat Res* 1979; 79: 520-36.
- Knox SJ, Sutherland W, Goris ML. Correlation of tumor sensitivity to low-dose-rate irradiation with G2/M-phase block and other radiobiological parameters. *Radiat Res* 1993; 135: 24-31.
- Leonard BE, Lucas AC. LDR brachytherapy: can low dose rate hypersensitivity from the „inverse” dose rate effect cause excessive cell killing to peripheral connective tissues and organs? *Br J Radiol* 2009; 82: 131-9.
- Olivieri G, Bodycote J, Wolff S. Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science* 1984; 223: 594-7.
- Sankaranarayanan K, von Duyn A, Loos MJ, Natarajan AT. Adaptive response of human lymphocytes to low-level radiation from radioisotopes or x-rays. *Mutat Res* 1989; 211: 7-12.
- Murtha AD. Review of low-dose-rate radiobiology for clinicians. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10: 133-8.
- Raaphorst GP, Ng CE, Smith D, Niedbala M. Evidence for adaptive response and implication in pulse-simulated low-dose-rate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1139-44.
- Joiner MC, Marples B, Lambin P, Short SC, Turesson I. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 379-89.
- Withers HR. The 4 R's of radiotherapy. In: *Advances in radiation biology*. Vol. 5. Lett JT, Adler H (red.). Academic, New York 1975: 241.
- Olive PL. The role of DNA single- and double-strand breaks in cell killing by ionizing radiation. *Radiat Res* 1998; 150 (5 Suppl): S42-S51.
- Fowler JF. Is repair of DNA strand break damage from ionizing radiation second-order rather than first-order? A simpler explanation of apparently multiexponential repair. *Radiat Res* 1999; 152: 124-36.
- Fowler JF, van Limbergen EF. Biological effect of pulsed dose rate brachytherapy with stepping sources if short half-times of repair are present in tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 877-83.
- Sminia P, Schneider CJ, Koedooder K, van Tienhoven G, Blank LE, Gonzalez DG. Pulse frequency in pulsed brachytherapy based on tissue repair kinetics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 139-50.
- Gallelli M, Feroldi P. The time variable dose-rate in HDR stepping source brachytherapy. *Radiat Oncol* 1993; 27: 173-4.
- Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985; 58: 515-28.
- Orton CG. What minimum number of fractions is required with high dose-rate remote afterloading? *Br J Radiol* 1987; 60: 300-2.
- Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiat Oncol* 1999; 53: 219-26.
- Orton CG. High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 183-9.
- Sminia P, Schneider CJ, Fowler JF. The optimal fraction size in high-dose-rate brachytherapy: dependency on tissue repair kinetics and low-dose rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 844-9.
- Fowler JF. Radiobiological aspects of low dose rates in radioimmunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1261-9.
- Steel GG. Radiobiological aspects of brachytherapy. In: *Basic clinical radiobiology*. Third edition. Steel GG (red.). Arnold, London 2002; 197-9.
- Manning MA, Zwicker RD, Arthur DW, Arnfield M. Biologic treatment planning for high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 839-45.

28. van den Berg, van Geel CA, van Hooije CM, van der Kleij AJ, Visser AG. Tumor hypoxia – a confounding or exploitable factor in interstitial brachytherapy? Effects of tissue trauma in an experimental rat tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 233-40.
29. Hall EJ. Radiation dose rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy. *Br J Radiol* 1972; 45: 81-97.
30. Ling CC, Spiro JJ, Mitchell J, Stickler R. The variation of OER with dose rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1367-73.
31. Hendry JH, Thames HD. Fractionation sensitivity and the oxygen effect. *Br J Radiol* 1990; 63: 79-80.
32. Marples B, Joiner MC, Skov KA. The effect of oxygen on low-dose hypersensitivity and increased radioresistance in Chinese hamster V79-379A cells. *Radiat Res* 1994; 138 (1 Suppl): S17-20.
33. Hall EJ, Bedford JS. Dose rate: Its effect on the survival of HeLa cells irradiated with gamma-rays. *Radiat Res* 1964; 22: 305-15.
34. Mazon JJ, Simon JM, Crook J, Calitchi E, Otmezguine Y, Le Bourgeois JP, Pierquin B. Influence of dose rate on local control of breast carcinoma treated by external beam irradiation plus iridium 192 implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1173-7.
35. Mazon JJ, Simon JM, Le Pêcheux C, Crook JM, Grimard L, Piedbois P, Le Bourgeois JP, Pierquin B. Effect of dose rate on local control and complications in definitive irradiation of T1-2 squamous cell carcinomas of mobile tongue and floor of mouth with interstitial iridium-192. *Radiother Oncol* 1991; 21: 39-47.
36. Fu KK, Phillips TL. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 791-6.
37. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1425-34.
38. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. Low dose rate vs high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 335-41.
39. Orton CG. High and low dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. *Acta Oncol* 1998; 37: 117-25.
40. Fayed A, Mutch DG, Rader JS, et al. Comparison of high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy in the treatment of endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 480-4.
41. Ritter M, Forman J, Kupelian P, Lawton C, Petereit D. Hypofractionation for prostate cancer. *Cancer J* 2009; 15: 1-6.
42. Keisch M, Vicini F. Applying innovations in surgical and radiation oncology to breast conservation therapy. *Breast J* 2005; 11 (Suppl 1): S24-9.
43. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331-41.
44. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 9-17.
45. Alonzi R, Hoskin P. Novel therapies in bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 524-38.
46. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CRO7 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-20.
47. Siegel R, Burock S, Wernecke KD, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009; 9: 50.
48. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Vejby Hansen P, von der Maase H, Meder J. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; 16: 169-82.
49. Reitan JB, Kaalhus O. Radiotherapy of liposarcomas. *Br J Radiol* 1980; 53: 969-75.
50. Joiner MC. The dependence of radiation response on dose per fraction. In: The scientific basis of modern radiotherapy, BIR Report 19. McNally NJ (eds). British Institute of Radiology, London 1989: 20-6.
51. Turesson I, Joiner MC. Clinical evidence of hypersensitivity to low doses in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996; 40: 1-3.
52. Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 181-90.
53. Polo A. Pulsed dose rate brachytherapy. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 324-33.
54. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol* 1998; 71: 465-83.
55. Mazon JJ, Scalliet P, van Limbergen EFM, Lartigau E. Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect. In: The GEC ESTRO Handbook of brachytherapy. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, van Limbergen EFM (eds). The Authors and ESTRO, Leuven 2002: 11.

Adres do korespondencji

dr med., mgr radiobiologii **Agnieszka Żyromska**

Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii

Collegium Medicum im. L. Rydygiera

ul. dr J. Romanowskiej 2

85-796 Bydgoszcz

e-mail: agnieszka.zyromska@gmail.com