

Κεφάλαιο 34

Βραχυθεραπεία

Μ. Ι. Μπαλαφούτα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπάρχουν δύο τύποι ακτινοθεραπείας, η εξωτερικής δέσμης (Ε-ΑΚΘ) ή τηλεθεραπεία και η εσωτερική η οποία υποδιαιρείται στην των κλειστών ραδιενεργών πηγών ή βραχυθεραπεία (ΒΡΘ), και σ' αυτήν των ανοικτών πηγών π.χ. με ραδιενεργό φωσφόρο, ρήνιο, στρόντιο κ.α.

Βραχυθεραπεία είναι η τεχνική της ακτινοβολίας με κλειστές, σε θήκες, ραδιενεργείς πηγές που εισάγονται μέσα στον όγκο ή στις κοιλότητες ή τους αυλούς οργάνων που πάσχουν από κακοήθεια καθώς και στα αγγεία. Όγκοι κατάλληλοι για ΒΡΘ είναι οι προσιτοί και με σαφή όρια μεγίστης διαμέτρου 40 mm.

Σκοπός της Ε-ΑΚΘ είναι η αντιμετώπιση της περιφερικής νόσου (μεταστάσεις στους λεμφαδένες), αλλά και η σμίκρυνση μιας ευμεγέθους κεντρικής βλάβης, ενώ της ΒΡΘ η ενίσχυση της δόσης στον όγκο, χωρίς να ακτινοβοληθούν υπέρμετρα οι γειτονικές υγιείς δομές. Τα βιολογικά αποτελέσματα της ΑΚΘ είναι συνάρτηση της συνολικής δόσης στον όγκο, του μεγέθους της ακτινοβολητέας περιοχής, του ρυθμού δόσης και της συνολικής διάρκειας της θεραπείας. Οι διαφορετικοί αυτοί παράγοντες δεν έχουν την ίδια βαρύτητα μεταξύ της Ε-ΑΚΘ και της ΒΡΘ.

Η πρώτη εμφύτευση ραδίου (Ra-226) σε καρκίνο έγινε τρία χρόνια μετά την ανακάλυψή του από την Μαρία Κιουρί το 1898^{1,2}, ενώ η πρώτη αποδεδειγμένη

ιστολογικά βραχυθεραπεία σε βασικοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος έγινε το 1903. Οι πρώτοι όμως ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ραδιοθεραπεία παρουσίασαν ακτινικές νεκρώσεις, οι οποίες οφειλόταν στην υψηλή δόση ακτινοβολίας, που χορηγήθηκε κατ' εκτίμηση διότι δεν υπήρχε σύστημα υπολογισμού της δόσης.

Για πολλά χρόνια, ως μονάδα μέτρησης της απορροφούμενης δόσης στη βραχυθεραπεία χρησιμοποιήθηκε η εμπειρική «μιλιγγραμώρα» (milligram-hour), που δήλωνε το ποσό του ραδίου σε mgr και τη διάρκεια θεραπείας σε ώρες. Αργότερα κατέστη δυνατόν οι μετρήσεις να γίνουν σε rad, το οποίο πρόσφατα αντικαταστάθηκε από το Gray (Gy). Ένα Gy ισούται με 100 rad. Στην ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται η ακτινοβολία γ του Ra-226. Οι πλέον γνωστές εφαρμογές βραχυθεραπείας με ράδιο είναι εκείνες στο γυναικολογικό καρκίνο. Εφαρμόστηκε όμως ακόμα και σε καρκίνο δέρματος, χείλους, τραχήλου, μαστού, προστάτη και άλλων εντοπίσεων. Αργότερα το Ra-226 αντικατεστάθη από άλλα ραδιοϊσότοπα (κοβάλτιο, κέσιο, ιρίδιο, κ.α.) λόγω των μειονεκτημάτων του, τα οποία συνοψίζονται ως εξής:

- Εκπομπή σωματιδιακής ακτινοβολίας α, από το ραδόνιο το οποίο είναι θυγατρικό παράγωγο του ραδίου. Το ραδόνιο είναι ευγενές αέριο διαλυτό στους ιστούς και μπορεί να διαφύγει μέσω των τριχοειδών και να επικαθίσει μόνιμως στα οστά.

- Κίνδυνος απελευθέρωσης ραδιενέργειας στο περιβάλλον αν χαθούν πηγές Ra-226 κατά την διαδικασία ή κατόπιν κάποιας μηχανικής βλάβης. Η ραδιενέργεια θα απελευθερώνεται για 1622 χρόνια, όσο δηλαδή ο χρόνος ημιζωής του.
- Η ακτινοβολία γ του ραδίου είναι πολύ μεγαλύτερης ενέργειας ($E_\gamma=1,25 \text{ MeV}$) από αυτήν που χρειαζόμαστε για το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ΒΡΘ, επιπλέον δε απαιτείται μεγάλη θωράκιση για την προστασία του προσωπικού.
- Οι πηγές του Ra-226 είναι ογκώδεις και ακατάλληλες για τα συστήματα μεταφόρτισης των πηγών (βλέπε κατωτέρω).

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η υψηλή δόση στον όγκο και η προστασία των υγιών ιστών

Στη ΒΡΘ η δόση κατανέμεται αντιστρόφως ανάλογα του τετραγώνου της απόστασης, είναι δηλαδή μεγαλύτερη πλησιέστερα στις ραδιενεργείς πηγές. Έτσι πετυχαίνουμε μέγιστη δόση στον όγκο και ταυτόχρονη προστασία των υγιών γειτονικών ιστών^{3,4,5}, κάτι που δεν μπορούμε να πετύχουμε με την τηλεθεραπεία, όπου η χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας περιορίζεται όχι από την ανοχή του όγκου αλλά από την ανοχή των πέριξ αυτού φυσιολογικών ιστών. Με την ΒΡΘ ο περιορισμός αυτός ελαχιστοποιείται.

Η συνεχόμενη ακτινοβολήση του όγκου

Στην Ε-ΑΚΘ για να αποφύγουμε τις αντιδράσεις από τους υγιείς ιστούς, η συνολική δόση κατανέμεται σε ημερήσια κλάσματα (δόσεις), με αποτέλεσμα την επαναποίκιση του όγκου ή την ανά-

καμψη των κυττάρων που υπέστησαν υποθανάτιο βλάβη από το προηγούμενο χτύπημα της ΑΚΘ. Στη ΒΡΘ, η δόση δίνεται χωρίς διακοπές με αποτέλεσμα να περιορίζεται ο επαναποικισμός και η ανάκαμψη^{5,6}.

Η δράση της στο υποξικό κέντρο του όγκου

Ενώ η Ε-ΑΚΘ είναι αποτελεσματικότερη στην περιφέρεια του όγκου, καταστρέφοντας αρχικά τα καλά οξυγονωμένα καρκινικά κύτταρα, αφήνοντας το υποξικό κέντρο ανεπηρέαστο, η ΒΡΘ δρα αποτελεσματικά και στην υποξική κεντρική περιοχή του όγκου.

ΥΠΟΔΙΑΙΡΕΣΗ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ΒΡΘ μπορεί να υποδιαιρεθεί σε κατηγορίες ανάλογα με τη θέση των πηγών ως προς τον όγκο, από τη διάρκεια της, από τον τρόπο φόρτισης των πηγών, κλ^{3,7}.

Ανάλογα της θέσης των πηγών σε σχέση με τον όγκο

Ενδοϊστική ΒΡΘ: οι ραδιενεργείς πηγές τοποθετούνται μέσα στον όγκο. Διακρίνεται στην ενδοϊστική μονίμων εμφυτευμάτων και στην ενδοϊστική των προσωρινών εμφυτευμάτων

Ενδοϊστική μονίμων εμφυτευμάτων

Συνήθως εφαρμόζεται σε όγκους εγκεφάλου και στον καρκίνο του προστάτη. Οι συνηθέστερες ραδιενεργείς πηγές που χρησιμοποιούνται είναι:

- α) το Ιώδιο ($I 125$) με χρόνο ημιζωής 60 ημέρες και $E_\gamma=28 \text{ MeV}$,
- β) ο Χρυσός ($Au 198$) με χρόνο ημιζωής 2,7 ημέρες και $E_\gamma=0,41 \text{ MeV}$, και
- γ) το Παλλάδιο ($Pd 103$) με χρόνο ημιζωής 17 ημέρες και $E_\gamma=20 \text{ MeV}$.

Οι πηγές αυτές έχουν σχετικά μικρό χρόνο ημιζωής. Εμφυτεύονται στον ιστό

¹ E_γ = ενέργεια ακτινοβολίας γ

απελευθερώνοντας σταδιακά την δόση ακτινοβολίας έως ότου εξασθενήσει η ενέργειά τους. Λόγω του ότι η ενέργειά τους είναι χαμηλή, η ακτινοπροστασία επιτυγχάνεται με σχετικά απλούς τρόπους.

Ενδοϊστική προσωρινών ή αφαιρούμενων εμφυτευμάτων

Οι πηγές παραμένουν εμφυτευμένες μέχρι να αποδοθεί η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας και κατόπιν απομακρύνονται είτε με το χέρι είτε με τη διαδικασία της μεταφόρτισης. Ο ασθενής μετά την απομάκρυνση των πηγών δεν εκπέμπει ακτινοβολία.

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ισότοπα είναι:

- α) το Καίσιο (Cs-137) με χρόνο ημιζωής 32 χρόνια και $E_{\gamma}=0,662$ MeV, και
- β) το Ιρίδιο (Ir-192) με χρόνο ημιζωής 72 ημέρες και $E_{\gamma}=0,34$ MeV.

ΒΡΘ επαφής ή πλησιοθεραπεία

Οι ραδιενεργές πηγές βρίσκονται κοντά στον όγκο και παραμένουν στη θέση τους όσο χρόνο απαιτείται για να αποδοθεί η επιθυμητή δόση. Κατόπιν απομακρύνονται και ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει άφοβα στο περιβάλλον του. Εδώ ανήκουν:

- 1) η **ενδοκοιλοτική** π.χ. σε τράχηλο μήτρας, ρινοφάρυγγα,
- 2) η **ενδοαυλική** π.χ. στον οισοφάγο,
- 3) η **ενδοαγγειακή** π.χ. στα χοληφόρα ή τα αιμοφόρα αγγεία, και
- 4) η βραχυθεραπεία **επιφανείας** π.χ. στο δέρμα.

Χαρακτηρισμός ΒΡΘ από τον ρυθμό δόσης της ακτινοβολίας στην ώρα

Ο ρυθμός δόσης αντανακλά συνεπώς στη διάρκεια της βραχυθεραπείας⁸⁹:

- **Χαμηλός** ρυθμός δόσης (ΧΡΔ): 0,4 - 2 Gy/hr ή 10 Gy την ημέρα
- **Μέσος** ρυθμός δόσης (ΜΡΔ): 2 - 12

Gy/hr ή 10 Gy την ώρα

- **Υψηλός** ρυθμός δόσης (ΥΡΔ): >12Gy/hr ή 10 Gy το λεπτό².

- **Παλμικού** ρυθμού δόσης (ΠΡΔ). Συνδυάζει την ΥΡΔ και την διάρκεια της ΧΡΔ ΒΡΘ.

Το πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας ΧΡΔ είναι ότι σ' αυτή έχουμε την εμπειρία της ραδιοθεραπείας και γνωρίζουμε τη συμπεριφορά των ιστών σ' αυτό το ρυθμό. Το μειονέκτημά της είναι ο μεγάλος χρόνος θεραπείας που ανέρχεται σε 72 ή και περισσότερες ώρες για πλήρη θεραπευτική δόση. Αυτό κουράζει τον ασθενή, που σημειωτέον πρέπει να μένει όσο το δυνατόν ακίνητος. Επίσης είναι αντιοικονομική θεραπεία αφού στη διάρκεια της εβδομάδας εναλλάσσεται μικρός αριθμός ασθενών, αλλά και διατηρείται νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό όλο το 24ωρο.

Στον αντίποδα βρίσκεται η βραχυθεραπεία ΥΡΔ, όπου πλεονεκτεί ως συντομότερη με ψυχολογικά και οικονομικά οφέλη, ενώ αρχικά μειονεκτούσε στο ότι δεν υπήρχε μεγάλη εξοικείωση με τους ρυθμούς αυτούς και δεν ήταν απόλυτα γνωστά στην πράξη τα ραδιοβιολογικά δεδομένα.

Η ΥΡΔ ΒΡΘ έχει αντικαταστήσει τις δυο τελευταίες δεκαετίες, την ΧΡΔ ΒΡΘ κυρίως στις κακοήθειες του γυναικολογικού συστήματος. Η χρήση της όμως έχει επεκταθεί και σε άλλους όγκους περισσότερο δυσπρόσιτους, στους οποίους η εφαρμογή ΒΡΘ δεν ήταν εύκολη, εξ' αιτίας του μεγάλου μεγέθους των πηγών ΧΡΔ αλλά και του μακρού χρόνου παραμονής του ασθενούς υπό θεραπεία.

Για να έχει η ΒΡΘ-ΥΡΔ το ίδιο ραδιοβιολογικό αποτέλεσμα με την ΧΡΔ, πρέπει ο ασθενής να προσέλθει για θερα-

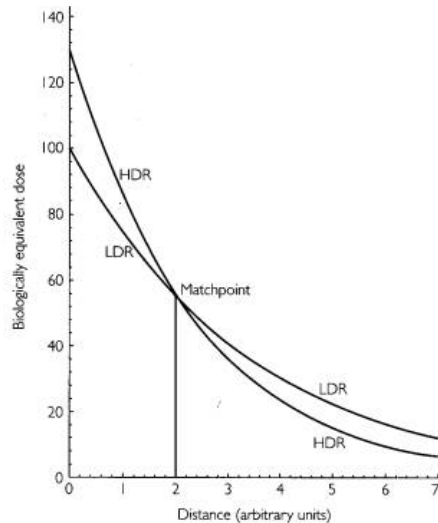
πεία τρεις ή περισσότερες φορές και να προσαρμοσθεί η δόση ανά συνεδρία αλλά και η συνολική δόση (ανάλογα με το πρωτόκολλο θεραπείας). Τυχαιοποιημένες και αναδρομικές μελέτες σύγκρισης της ΧΡΔ και ΥΡΔ ΒΡΘ στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και στον καρκίνο της γλώσσας έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα των δυο μεθόδων^{10,11,12}, ενώ η τοξικότητα και οι απώτερες παρενέργειες των φυσιολογικών ιστών φαίνεται να είναι μικρότερες στη ΧΡΔ ΒΡΘ.

Με βάση τις αρχές της ραδιοβιολογίας για να μειωθούν οι παρενέργειες από τους υγιείς ιστούς απαιτείται α) μεγάλος αριθμός συνεδριών ή ΒΡΘ ΧΡΔ, και β) μεγάλος συνολικά χρόνος θεραπείας (μειώνονται οι πρώιμες παρενέργειες ιδίως στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας ή το δέρμα) ενώ για να μειωθεί ο επαναποικισμός του όγκου δηλαδή να είναι δραστικότερη η ακτινοβολία πρέπει ο συνολικός χρόνος της θεραπείας να είναι μικρός. Όταν ο όγκος ακτινοβολείται με μεγαλύτερο ρυθμό, επιβαρύνονται περισσότερο οι περιβάλλοντες υγιείς ιστοί. Αν μια ΥΡΔ-ΒΡΘ έχει υπολογιστεί έτσι ώστε να είναι το ίδιο αποτελεσματική στον όγκο με μια ΧΡΔ, αυτή η ΥΡΔ θεραπεία θα έχει περισσότερες απώτερες παρενέργειες. Αντιστρόφως αν μια ΥΡΔ-ΒΡΘ έχει υπολογιστεί έτσι ώστε να έχει τις ίδιες απώτερες παρενέργειες με τη ΧΡΔ τότε θα είναι λιγότερο αποτελεσματική στον όγκο (σχήμα 1).

Η ΜΡΔ βραχυθεραπεία συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των δύο μεθόδων και μετριάξει τα μειονεκτήματά τους.

Πιο σύγχρονη μέθοδος βραχυθεραπείας είναι η παλμικού ρυθμού δόσης (ΠΡΔ) που συνδυάζει την δραστικότητα της ΥΡΔ και την διάρκεια της ΧΡΔ με

σκοπό τις λιγότερες παρενέργειες.



Σχήμα 1. Οι καμπύλες αυτές μας δείχνουν τη σχέση δύο ισοαποτελεσματικών θεραπειών ΒΡΘ με ΥΡΔ (HDR) και ΧΡΔ (LDR). Η διαδιάστατη αυτή απεικόνιση δείχνει ότι για τα σημεία κοντά στην πηγή δηλ. για τον όγκο, υπερτερεί η ΥΡΔ -ΒΡΘ διότι αυξάνει το ραδιοβιολογικό ισοδύναμο της δόσης (BED) και για τα σημεία τα απομακρυσμένα δηλ. για τους υγιείς ιστούς, υπερτερεί η ΧΡΔ-ΒΡΘ.

Η βασική «ιδέα» της ΠΡΔ είναι να αντικαταστήσει το συνεχές της ΧΡΔ με μια σειρά από θεραπευτικά κύματα ΥΡΔ ΒΡΘ. Για να υπάρξει ισοδυναμία μεταξύ της ΧΡΔ και της ΥΡΔ πρέπει να δώσουμε με ΥΡ την ίδια συνολική δόση με αυτή που θα δίναμε με τον ΧΡ, στον ίδιο συνολικό χρόνο. Για να επιτευχθεί αυτό πρέπει να δίνουμε την ΥΡΔ θεραπεία σε μικρά κλάσματα που καλούνται ώσεις ή παλμοί. Ο κάθε ένας θα διαρκεί όχι λιγότερο από 10 λεπτά, ενώ το διάλειμμα μεταξύ δύο συνεχόμενων ώσεων θα είναι από 1 έως 4 ώρες. Κάθε ώση πρέπει να δίνει δόση περίπου 0,5 Gy, δηλαδή ο ρυθμός της δόσης να μην ξεπερνά τα 3 Gy/ώρα εντός των ορίων της ώσης^{13,14}.

Η ΠΡΔ-ΒΡΘ έχει τα εξής πλεονεκτή-

ματα: Κατά τη διάρκεια των ελεύθερων διαστημάτων, μεταξύ των ακτινοβολήσεων, ο ασθενής μπορεί να δεχτεί ακίνδυνα νοσηλεία και επισκέψεις, σε αντίθεση με την ΧΡΔ-ΒΡΘ. Η κατανομή της δόσης αποκτά την ιδανική μορφή σε σχέση με τον όγκο και με τους υγιείς ιστούς. Τέλος πρακτικά η χρήση μιας μόνο πηγής είναι και οικονομικότερη αλλά και από άποψη φύλαξης ασφαλέστερη^{13,14,15}.

ΒΡΘ ανάλογα με τον τρόπο φόρτισης των πηγών

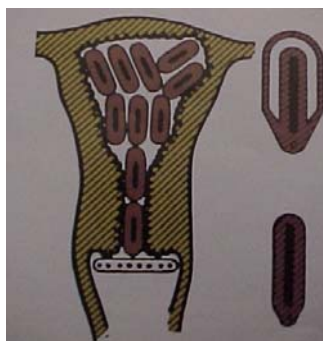
Ανάλογα με το χρόνο που τοποθετούνται οι πηγές μέσα στους εφαρμογείς διακρίνεται στην:

Προφορτιζόμενη ΒΡΘ: οι πηγές έχουν τοποθετηθεί εκ των προτέρων στους εφαρμογείς. Κλασικό παράδειγμα είναι οι εφαρμογείς τύπου Μάντσεστερ, Παρισιού, Στοκχόλμης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου (εικόνες 1α και 1β).

Μεταφορτιζόμενη ΒΡΘ: κατά την οποία οι πηγές τοποθετούνται μετά την τοποθέτηση των εφαρμογέων-υποδοχέων των πηγών στην περιοχή θεραπείας, με χειροκίνητα ή με τηλεχειριζόμενα συστήματα. Με τα συστήματα μεταφόρτισης έχουμε υψηλής ποιότητας εφαρμογές και αποτελεσματική ακτινοπροστασία. Αυτά είναι μηχανήματα που μεταφέρουν ή αποσύρουν τις πηγές από τη συσκευή προς και από τον ασθενή και αντίθετα με πίεση αέρος μέσα από εύκαμπτα καλώδια¹⁷. Χρησιμοποιούνται με όλους τους τύπους της ΒΡΘ (ενδοκοιλιακή, ενδοϊστική, επαφής) και με όλους τους ρυθμούς δόσης ιδιαίτερα όμως με τις ΥΡΔ και ΠΡΔ³. Οι συσκευές αυτές εξασφαλίζουν πλήρη ακτινοπροστασία προσωπικού και επισκεπτών καθώς και ασφάλεια των πηγών (εικόνα 2).



Εικόνα 1α. Προφορτιζόμενοι με ράδιο εφαρμογείς τύπου Manchester για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας



Εικόνα 1β. Κάψουλες Heyman φορτισμένες με ράδιο για βραχυθεραπεία στον καρκίνο του σώματος της μήτρας.

ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΒΡΘ

Για κάθε τύπο βραχυθεραπείας (ενδοϊστική, ενδοκοιλιακή, κ.λ.π.) χρησιμοποιούνται διαφορετικοί εφαρμογείς κατάλληλοι για κάθε περίπτωση. Οι υποδοχείς των ραδιενεργών πηγών, λέγονται και εφαρμογείς διότι είναι κατάλληλα διαμορφωμένοι ώστε να εφαρμόζουν απόλυτα στην κάθε ανατομική περιοχή (ρινοφάρυγγας, μήτρα, οισοφάγος, βρόγχος κλπ).

Για τα ενδοϊστικά εμφυτεύματα χρησιμοποιούνται:

Πλαστικοί οδηγοί-σωλήνες. Ενδείκνυνται για όγκους κεφαλής και τραχήλου, Καρ-

κίνο μαστού, δέρματος, σαρκώματα, Καρκίνο ουροδόχου κύστης, προστάτη, γυναικολογικούς όγκους και παιδικές κακοήθειες. Είναι απλοί στην χρήση τους, προσαρμόζονται εύκολα και υπάρχουν σε διάφορα μεγέθη και μήκη, με εξωτερική διάμετρο 1,6 mm.



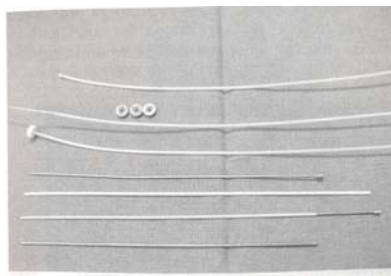
Εικόνα 2. Μηχάνημα μεταφόρτισης τύπου Selectron της Nucletron.

Ακαμπτοι οδηγοί-υποδοχείς. Εφαρμόζονται σε νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου, Καρκίνο σώματος και τραχήλου μήτρας, Καρκίνο ουροδόχου κύστης και προστάτη. Είναι άκαμπτοι με συγκεκριμένο σχήμα (ευθείς ή ημικυκλίου μονοί ή διπλοί), μήκους 30 ή 60 mm και εξωτερική διάμετρο 1,8 mm. Η μεταφόρτιση γίνεται με την άμεση αντικατάστασή τους από το ραδιοϊσότοπο, συνήθως Ir-192.

Υποδερμικές βελόνες. Εφαρμόζονται σε λεμφαδενικές μάζες, Καρκίνο δέρματος, Καρκίνο χείλους, Καρκίνο πέους. Είναι άκαμπτες βελόνες με ελαφρά γωνία, μήκους 20-80mm και εξωτερική διάμετρο 0,8mm. Η μεταφόρτιση γίνεται με την άμεση αντικατάστασή τους με το ραδιενεργό ισότοπο (Ir-192).

Πλαστικές βελόνες. Εφαρμόζονται σε όγκους πρωκτού, ορθού, γυναικολογι-

κούς, όγκους εγκεφάλου. Είναι ημιεύκαμπτες βελόνες με μέγιστο μήκος 200-294 mm, εξωτερική διάμετρο 2 mm με ή χωρίς σταθερά υποστηρίγματα. Η μεταφόρτιση γίνεται με την άμεση αντικατάστασή τους από το ραδιοϊσότοπο (εικόνα 3).



Εικόνα 3. Πλαστικές βελόνες και σωλήνες για την υποδοχή ραδιενεργών συρμάτων ιριδίου.

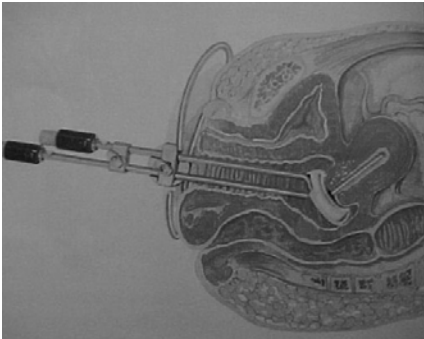
Βελόνες οδηγοί. Χρησιμοποιούνται σε όγκους κεφαλής και τραχήλου, μαστού, πύελου. Είναι άκαμπτες με ελαφρά γωνίωση. Το μήκος τους είναι 50-200 mm με εξωτερική διάμετρο 1,2 mm. Η μεταφόρτιση γίνεται με την άμεση αντικατάστασή τους από τις ραδιενεργείς πηγές.

Μεταξωτά νήματα. Ενδείκνυνται σε όγκους κεφαλής και τραχήλου, Καρκίνο χείλους, Καρκίνο επικουρικών τμημάτων οφθαλμού. Η μέθοδος χαρακτηρίζεται από χειρουργική «ύφανση» του όγκου με θεραπευτικό ολικό μήκος 1 m και εξωτερική διάμετρο 0,5 mm. Τα νήματα είναι προφορτισμένα όταν τοποθετούνται.

Για την ενδοκοιλιακή ΒΡΘ χρησιμοποιούνται:

Μεταλλικοί ή πλαστικοί οδηγοί προκαθορισμένου τύπου. Για καρκίνο τραχήλου και ενδομητρίου είναι τύπου Fletcher-Suit Delcos που αποτελείται από έναν ενδομητρικό και δύο κολπικούς εφαρμογείς (onoids). Αυτοί οι εφαρμογείς κατασκευάστηκαν με βάση τους προφορτιζό-

μενους εφαρμογείς τύπου Manchester. Οι εφαρμογείς για καρκίνο ενδομητρίου μοιάζουν με τους προφορτιζόμενους εφαρμογείς – κάψουλες Heyman, που είναι ειδικές στο να δίνουν τη δόση στο σώμα της μήτρας. Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές εφαρμογέων για καρκίνο τραχήλου και ενδομητρίου που ακολουθούν την ίδια φιλοσοφία (εικόνες 4α, 4β).



Εικόνα 4α. Μεταφορτιζόμενοι εφαρμογείς για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.



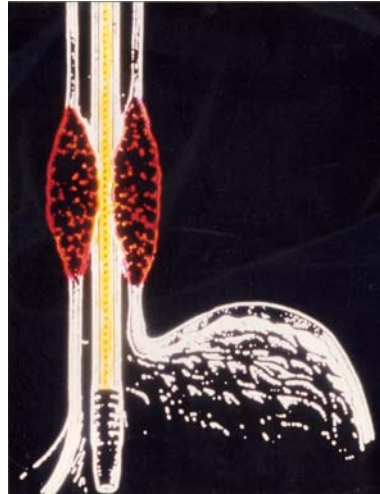
Εικόνα 4β. Μεταφορτιζόμενοι εφαρμογείς τύπου Heyman για βραχυθεραπεία στον καρκίνο του ενδομητρίου.

Εφαρμογείς με καλούπι κατά περίπτωση και κατά παραγγελία (Chassagne-Pierquin mould) για θεραπεία καρκίνου κόλπου ή ρινοφάρυγγα. Για τον καρκίνο του ΠΝΦ υπάρχουν δύο τύποι εφαρμογέων ανάλογα με την οδό τοποθέτησής τους στον ΠΝΦ, δηλ. οι στοματικοί και οι ρινικοί^{6,16}.

Για την ενδοαυλική ΒΡΘ χρησιμοποιούνται:

Καθετήρες που εφαρμόζονται σε καρκίνο τού βρόγχου, του οισοφάγου, καθώς

και σε ενδαγγειακή ακτινοβολήση του χοληφόρου πόρου για την αποφυγή της στένωσης^{17,18} (εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση του ενδοοισοφαγικού εφαρμογέα σε σχέση με τον όγκο σε βραχυθεραπεία του καρκίνου του οισοφάγου.

Για την επιφανειακή ΒΡΘ χρησιμοποιούνται:

Εφαρμογείς που είναι καθορισμένου τύπου ή καλούπι κατά παραγγελία και εφαρμόζονται σε όγκους δέρματος και επιφανειακά σαρκώματα^{17,18}.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΤΗΣ ΒΡΘ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Συνδυασμός με εξωτερική ακτινοβολία

Η Ε-ΑΚΘ αποσκοπεί στην σμίκρυνση των αρχικών διαστάσεων του όγκου και στην ακτινοβολήση των πιθανών περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων. Για όγκους άνω των 40 mm, ή όγκους ασφών ορίων, συνήθως χορηγούνται 45-50 Gy σε 5 εβδομάδες και ακολουθεί ΒΡΘ για να ενισχυθεί η δόση στον όγκο ή στην κοίτη του. Συνήθως η συνολική δόση της ΧΡ - ΒΡΘ κυμαίνεται από 20-30 Gy σε 2-4 ημέρες ή ανάλογα προσαρμοσμένο χρόνο για ΥΡΔ ή ΜΡΔ. Κατά τον

σχεδιασμό της ακτινοβολητέας περιοχής πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη το αρχικό μέγεθος του όγκου. Με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους, μπορούμε να μετρήσουμε τον όγκο με ακρίβεια χιλιοστού, και να καθορίσουμε τα όρια του^{19,26}.

Συνδυασμός με χειρουργική

Η ΒΡΘ σε σχέση με τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, μπορεί να είναι προεγχειρητική, μετεγχειρητική ή διεγχειρητική. Η συνηθέστερη εφαρμογή της προεγχειρητικής ΒΡΘ, είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σταδίου Ib και IIa και ο καρκίνος του ενδοτραχήλου. Χρησιμοποιούνται ένας ενδομητρικός και δυο ενδοκολπικοί εφαρμογείς με ονοίds, που τοποθετούνται στους πλάγιους θόλους του κόλπου (εικόνες 4α, 4β).

Μετεγχειρητική ΒΡΘ γίνεται και όταν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος και όταν υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες υποτροπής της νόσου στην κοίτη του όγκου συμπληρώνοντας ή όχι εξωτερική ΑΚΘ.

Η διεγχειρητική ΒΡΘ χρησιμοποιεί ως εφαρμογείς τους πλαστικούς σωλήνες οι οποίοι μεταφορτίζονται μετεγχειρητικά με προσωρινά εμφυτεύματα (π.χ. στα σαρκώματα, στο χηλοειδές) ή και με μόνιμα εμφυτεύματα κόκκων (π.χ. καρκίνος προστάτη, όγκοι εγκεφάλου).

Συνδυασμός με χημειοθεραπεία

Σε μεγάλους αρχικά όγκους η εξωτερική ΑΚΘ συνδυάζεται συνήθως με ΧΜΘ και ακολουθεί ΒΡΘ. Με αυτόν τον ακτινο-χημειοθεραπευτικό συνδυασμό, οι μεγάλοι μεγέθους όγκοι συρρικνώνονται, ώστε να γίνεται δυνατή η χορήγηση ΒΡΘ. Βέβαια και εδώ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αρχική ογκομετρία της κακοήθειας. Εφαρμόζονται διαφορετικές επιλογές ανάλογα με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα, τις τεχνικές δυνατό-

τητες, το είδος του όγκου και την εμπειρία του θεραπευτικού κέντρου^{5,16,17}.

Οι συνηθέστερες εφαρμογές της μεθόδου είναι: ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα, του βρόγχου, του οισοφάγου, του μαστού, του εδάφους του στόματος, ο ανεγχείρητος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού κ.λ.π.

Συνδυασμός με Υπερθερμία

Υπερθερμία είναι η μέθοδος με την οποία αυξάνουμε την θερμοκρασία στο κέντρο του όγκου με μικροκύματα συχνότητας 432 MHz, που εκπέμπονται από ειδικές κεραίες συσκευών υπερθέρμανσης. Ο συνδυασμός αυτός έχει εφαρμοστεί στο παρελθόν χρησιμοποιώντας τεχνολογία μικροκυμάτων με κεραίες τοποθετημένες μέσα στον όγκο σε πλαστικούς καθετήρες^{20,21}. Αναπτύσσεται θερμοκρασία 40-43° C για μια ώρα. Η υπερθερμία σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται στο κέντρο του όγκου, όπως και η ΒΡΘ. Η υπερθερμία αναχαιτίζει τα φαινόμενα επιδιόρθωσης της βλάβης των νεοπλασματικών κυττάρων. Έρευνες απέδειξαν ότι θερμοκρασίες 41-42°C σε όγκους βελτιώνουν την επανοξυγόνωσή του και τα αποτελέσματα της ιοντιζουσας ακτινοβολίας^{22, 23}.

Τα κύτταρα που είναι ανθεκτικά στην ακτινοβολία ή στα φάρμακα είναι τα πιο ευαίσθητα στην υπερθερμία. Συγκεκριμένα ενώ η ΒΡΘ είναι λιγότερο δραστική στη φάση S του κυτταρικού κύκλου, η υπερθερμία στη φάση αυτή είναι δραστική. Πέραν τούτου φαίνεται ότι η υπερθερμία ευαισθητοποιεί την ΒΡΘ, γιατί παρεμποδίζει την επιδιόρθωση των μη θανατηφόρων βλαβών της ακτινοβολίας. Όλες οι κλινικές δοκιμασίες που έχουν γίνει μέχρι τώρα δείχνουν την υπεροχή του συνδυασμού των δύο θερα-

πειών. Η υπερθερμία μπορεί να εφαρμοστεί πριν ή και μετά την ΒΡΘ ανεξαρτητως του ρυθμού δόσης της, χρησιμοποιώντας τούς ίδιους καθετήρες.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Αρχικά οι εφαρμογές της ΒΡΘ ήταν περιορισμένες, όμως από τις αρχές της δεκαετίας του '60 ανεπτύχθησαν νέες τεχνικές που αύξησαν το πεδίο δράσης της^(3,5). Νεότερες τεχνικές, καινούριες ραδιενεργείς πηγές, εξελιγμένα μηχανήματα μεταφόρτισης και η μεγάλη εξέλιξη στην απεικόνιση, έχουν ανοίξει νέους ορίζοντες στην ΒΡΘ^{18,24,25}.

Στον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου οι κυριότερες εφαρμογές της ΒΡΘ είναι ανά εντόπιση οι εξής:

1. Ο καρκίνος της γλώσσας όπου για νόσο σταδίου T1-2, N0, η ΒΡΘ μπορεί να είναι η μοναδική θεραπεία, ενώ για μεγαλύτερους όγκους συνδυάζεται με χειρουργείο και εξωτερική ΑΚΘ.

2. Ο καρκίνος του εδάφους του στόματος μπορεί να αντιμετωπισθεί μόνο με ΒΡΘ αν πρόκειται για όγκους T1 ή T2 <30 mm. Για μεγαλύτερη νόσο ακολουθείται συνδυασμός θεραπειών. Η συμβολή της ΒΡΘ στον καρκίνο του εδάφους στόματος είναι σημαντική. Η πενταετής ελεύθερη νόσου επιβίωση μόνο με την Ε-ΑΚΘ φθάνει το 30%, ενώ σε συνδυασμό με την ΒΡΘ ανέρχεται στο 74%. Όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο η προσθήκη της ΒΡΘ στην τηλεθεραπεία αυξάνει το ποσοστό από 59% στο 90%.

3. Όγκοι Βλεννογόνου της παρειάς μεγέθους μικρότερου των 40 mm, οι οποίοι διηθούν τα 2/3 της παρειάς, χωρίς διήθηση του μυός μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με ΒΡΘ.

4. Στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα, η θέση της ΒΡΘ είναι συνήθως συμπληρωματική της εξωτερικής ΑΚΘ.

5. Στον καρκίνο του ρινοφάρυγγα η θέση της ΒΡΘ είναι να ενισχύσει τη δόση της Ε-ΑΚΘ, αλλά εφαρμόζεται και στις υποτροπές της νόσου. Η συμβολή της ΒΡΘ στη θεραπεία του καρκίνου του ΡΝΦ είναι σημαντική, δεδομένου ότι ο έλεγχος της νόσου είναι ευθέως ανάλογος της δόσης της ακτινοβολίας. Η διετής επιβίωση μόνο με Ε-ΑΚΘ φθάνει το 50%, ενώ η προσθήκη της ΒΡΘ ανεβάζει το ποσοστό στο 73%.

Γενικά οι ενδείξεις ΒΡΘ σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι:

- Μικροσκοπικά θετικά χειρουργικά όρια.
- Στενά χειρουργικά όρια γύρω από τον όγκο.
- (21-26% Τ.Υ. παρά την ΑΚΘ).

Με ΒΡΘ τοπικός έλεγχος της νόσου: 92%.

Στην επανακτινοβόληση των όγκων της κεφαλής και τραχήλου η προσθήκη της ΒΡΘ στην τηλεθεραπεία αυξάνει το ποσοστό του τοπικού ελέγχου από 29% στο 50% ενώ δεν επηρεάζει την πενταετή επιβίωση.

6. Στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπου η ΒΡΘ κατέχει πολύ σημαντική θέση τόσο στην προεγχειρητική αντιμετώπιση, όσο και στην συμπληρωματική μετεγχειρητική θεραπεία, ως ενίσχυση της εξωτερικής δέσμης ή μόνη της. Για το στάδιο Ια η πενταετής επιβίωση είναι 87% και η συχνότητα τοπικής υποτροπής 5,2%. Για το στάδιο Ιβ και ΙΙ η τοπική υποτροπή είναι περίπου 38%. Οι παρενέργειες για νόσο σταδίου Ιβ και Ια είναι περίπου 4,7% (3,4% κυστίτιδα, 1,3% εντερίτιδα, 0,5% επιπλοκές απο τα αγγεία). Για στάδιο Ιβ και ΙΙ οι επιπλοκές είναι 10% και 5% για ορθίτιδες και βλάβες του σιγμοειδούς.

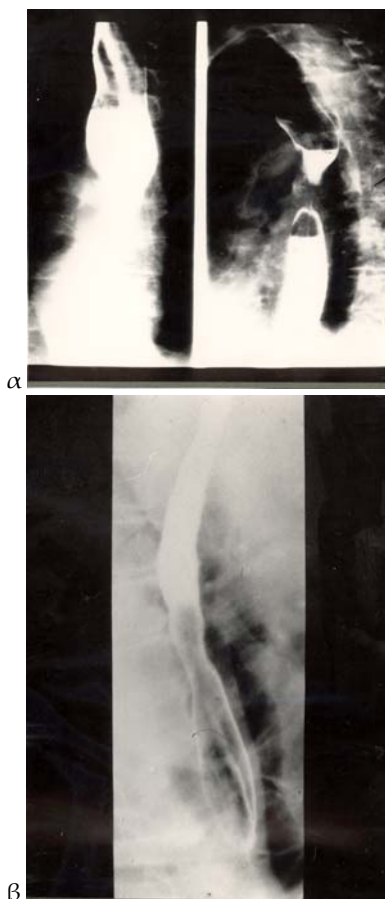
7. Στον καρκίνο του ενδομητρίου, η ΒΡΘ

ως μετεγχειρητική θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί μόνη της ή να ακολουθεί την Ε-ΑΚΘ, ενώ σε ανεγχείρητη νόσο εφαρμόζεται πάντα σε συνδυασμό με την Ε-ΑΚΘ. Στις υποτροπές της νόσου ανάλογα με την έκτασή τους ή αν είχε προηγηθεί τηλεθεραπεία εφαρμόζεται μαζί ή χωρίς Ε-ΑΚΘ. Για νόσο σταδίου Ι η πενταετής επιβίωση ελεύθερης νόσου ανέρχεται στο 90%. Οι παρενέργειες της ΒΡΘ είναι σπάνιες με κυριώτερη τη στένωση της ουρήθρας που αποκαθίσταται χειρουργικά.

8. Ο καρκίνος του μαστού, όπου η ΒΡΘ συμπληρώνει τη δόση στην κοίτη του όγκου μετά την Ε-ΑΚΘ στις περιπτώσεις ογκεκτομής. Στις υποτροπές στο θωρακικό τοίχωμα μετά από μαστεκτομή και προηγηθείσα Ε-ΑΚΘ μπορεί να εφαρμοστεί πλησιοθεραπεία. Γενικά η ΒΡΘ στον καρκίνο του μαστού δεν προσθέτει κάτι στον τοπικό έλεγχο της νόσου σε σχέση με την τηλεθεραπεία μόνο.

9. Στον καρκίνο του προστάτη, οι ενδείξεις για ΒΡΘ είναι: όγκοι T1c και T2a και μέγεθος προστάτη μικρότερο από 50 cm. Εδώ μπορεί να εφαρμοστεί ως μονοθεραπεία. Για μεγαλύτερη νόσο συνδυάζεται με άλλες θεραπείες. Η ΒΡΘ δεν υπερέρχει της ΕΑΚΘ. Όσον αφορά τις παρενέργειες, οι πρωκτίτιδες που παρουσιάζονται τείνουν να εξαφανιστούν με την τρισδιάστατη σύμμορφη θεραπεία (3D conformal).

10. Στον καρκίνο του οισοφάγου, αποτελεί κλασική εφαρμογή της ΒΡΘ ως συμπλήρωμα της Ε-ΑΚΘ σε ανεγχείρητη νόσο. Η 3-ετής και 5-ετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου μόνο με τηλεθεραπεία ανέρχεται στο 19% και 7% αντίστοιχα, ενώ με την προσθήκη της ΒΡΘ τα ποσοστά ανέρχονται στο 31% και 14% αντίστοιχα (εικόνα 6).



Εικόνα 6. α) Ακτινογραφία ασθενούς με κατάποση βαρίου πριν την ΑΚΘ όπου φαίνεται η στένωση του οισοφάγου και η προστενωτική διάταση. β) Ακτινογραφία του ίδιου ασθενούς μετά την ΑΚΘ με εμφανή τη βελτίωση της στένωσης.

11. Ο καρκίνος του βρόγχου, όπου η ΒΡΘ εφαρμόζεται είτε ως συμπλήρωμα της Ε-ΑΚΘ είτε ως μόνη θεραπεία στις τοπικές υποτροπές μετά από προηγηθείσα Ε-ΑΚΘ. Στον πίνακα 1 φαίνεται η αποτελεσματικότητα της ΒΡΘ στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

12. Οι όγκοι εγκεφάλου που έχουν ένδειξη για ΒΡΘ είναι οι μονοεστιακοί, οι υπερσκληνιδιακοί, οι περιφερικοί, οι καλά περιγεγραμμένοι, με διάμετρο το πολύ 5 cm στην CT ή στην MRI και ο ιστολογι-

κός τους τύπος είναι αναπλαστικό αστροκύττωμα ή γλοιοβλάστωμα με κλίμακα Karnofsky >70 %. Η αποτελεσματικότητα της βραχυθεραπείας φαίνεται στον πίνακα 2.

Πίνακας 1. Ανακούφιση συμπτωμάτων μετά ενδοβρογχική ΒΡΘ

Συμπτώματα	Συχνότητα % στη νόσο	Ποσοστό % βελτίωση
Βήχας	99	85
Δύσπνοια	95	88
Αιμόπτυση	66	99
Αποφρακτική πνευμονίτις	48	99

Πίνακας 2. Μέση επιβίωση όγκων εγκεφάλου με ή χωρίς ΒΡΘ

Όγκοι	Χειρουργική + Τηλε-Ακθ	+ΒΡΘ
Βραδείας αναπτύξεως	24 μήνες	117 μήνες
Ταχείας αναπτύξεως	9 μήνες	20,8 μήνες

13. Όγκοι του χοληφόρου πόρου. Η ΒΡΘ ανακουφίζει ικανοποιητικά και σε ασθενείς που έχουν χειρουργηθεί ριζικά φαίνεται να αυξάνει την επιβίωση.

14. Μελανώματα, όπου η εφαρμογή της ΒΡΘ γίνεται σε συνδυασμό με υπερθερμία.

15. Χηλοειδές, που η ΒΡΘ γίνεται κυρίως για κοσμητικούς λόγους και σπανιότερα λόγω πόνου, κνησμού, αίσθημα καύσους.

16. Μελανώματα του χοριοειδούς χιτώνα του οφθαλμού όπου είναι η βασική θεραπεία και ως ραδιοϊσότοπο χρησιμοποιείται το ρουθίνιο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η βραχυθεραπεία ως μέθοδος της ακτινοθεραπείας, θα εξακολουθήσει να κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην πολυδιάστατη προσέγγιση της θεραπείας του καρκίνου.

Αρχικά η ΒΡΘ ήταν δύσκολη και χωρίς συστήματα ακτινοπροστασίας. Με την βοήθεια αφενός μεν των συγχρόνων απεικονιστικών μεθόδων, αφετέρου δε την τελειοποίηση των συστημάτων δοσημετρίας είναι ευκολότερη, ασφαλέστερη, και ακριβέστερη^{2,26}.

Σήμερα λόγω της τελειοποίησης των συστημάτων εμφύτευσης, των συσκευών μεταφόρτισης καθώς και των νέων απεικονιστικών μεθόδων, η ΒΡΘ κατέχει ολοένα και σημαντικότερη θέση στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Για τον σχεδιασμό θεραπείας χρησιμοποιούνται πληροφορίες από σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους δηλ. MRI ή CT, με ακρίβεια χιλιοστού και η δόση υπολογίζεται όλο και περισσότερο σύμμορφη με την ακτινοβολητέα περιοχή^{18,26}. Η προσθήκη της τρισδιάστατης απεικόνισης, της τρισδιάστατης κατανομής δόσης καθώς και ο τρισδιάστατος εικονικός σχεδιασμός (3D) τελειοποίησαν την χρήση της μεθόδου.

Τέλος σημαντικό είναι το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας στην ενδοαγγειακή ΒΡΘ, για την πρόληψη της στένωσης των περιφερικών και στεφανιαίων αρτηριών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dutreix J, Tubiana M, Pierquin B. The hazy dawn of brachytherapy. *Radiother Oncol* 1998;49:223-32
2. Gerbaulet AP. Quel avenir pour la curietherapie. *Cancer Radiother* 1999;3 (suppl 1):19-29
3. Gerbaulet A, Baldeyrou P, Chirat E, et al. Quelle curietherapie pour quell type de cancer. *Imp Med Hebdo (les dossiers du praticien)* 1996;3: 319-23
4. Ash D. Interstitial and endoluminal radiation therapy. In: Souhami RI, Tannock I, Hohenberger P, Horiot GC (eds) *Oxford book of Oncology* (2nd Edition) 2002; Ox-

- ford-new York:Oxford University press; 433-43.
5. Erickson B, Wilson F. Clinical indications for brachytherapy. *J Surg Oncol*, 1997;65: 218-27
 6. Pierquin B, Wilson JF, Chassagne D. Modern brachytherapy 1987; New York: Masson
 7. Henschke U, Hilaris BS, Mahan GD. After-loading in interstitial and intracavitary radiation therapy. *Am J Roentgenol* 1963; 90: 386-95
 8. ICRU. Dose and volume specification for reporting interstitial therap. ICRU Report 58, 1997; Bethesda: International Commission on Radiation on Radiation Units and measurements
 9. ICDU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report 38 1985;Washington: International Commission on Radiation Units and measurements.
 10. Inoue T, Inoue T, Teshima T, Murayam S, et al. Phase III trial of high and low dose rate interstitial radiotherapy for early oral tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1201-6
 11. Inoue T, Inoue T, Yamazaki H et al. High dose rate versus low dose rate interstitial radiotherapy for carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ,41: 53-8
 12. Pater F D, Sharma SC, Negi PS, et al. Low dose rate versus high dose rate brachytherapy in the tretment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, 28: 335-41
 13. Brenner,D.J.and Hall, E.J.(1991) Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int. J.Radiat.Oncol. Biol. Phys.*,20, 181-90
 14. Foweler,J.F. and Mount,M. (1992) Pulsed brachytherapy: the conditions for no significant loss of therapeutic radio compared with traditional low dose rate brachytherapy. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*,23, 661-9
 15. Brenner, D.J, Schiff, P.B, Huang, Y. and Hall, E.JJ. (1997) Pulsed-dose-rate brachytherapy: design of convenient (daytime-only) schedulew. *Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys.*,39, 809-15
 16. Pierquin B, MarinelloG (eds).A practical manual of brachytherapy. Madison, Wisconsin:Medical Physics Publishing, 1997.
 17. Nag S. Principles and practice of brachytherapy 1997. New York: Futura Publishing Company
 18. Speiser BL, Mould RF. Brachytherapy for the 21 century. Veenendaal The Netherlands:Nucletron International 1998.
 19. Martel MK, Narayana V.Brachytherapy for the next century: use of image-based treatment planning. *Radiat Res* 1998; 150:178-88
 20. Perez C.A and Emami B.A (1985) Areview of current clinical experience with irradiation and hyperthermia. *Endocuriether./Hypertherm.Oncol*, 1,257-77
 21. Coughlin C T. and Strohbehn J.W.(1989) Interstitial thermoradiotherapy. *Radiol. Clin. North Am*, 27(3),577-88
 22. Song C.W, Shakil A, Osborn J.L. and Iwata K. (1996) Tumor oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. *Int. J. Hypertherm*, 12 (30), 367-73
 23. Brizel D.M, (1997) Personal communication. Department of Radiation Oncology, Duke University, North Carolina, USA
 24. Baltas D, Kolotas C, Geramini KG. A conformal intex (coin) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Phys* 1998; 40: 515-24
 25. Steel GG.Basic Clinical Radiobiology 1997; London: Edward Arnold
 26. Stitt JA, Thomadsen BR. Innovations and advances in brachytherapy. *Semin Oncol* 1997; 6:696-707
 27. Α. Δαματοπούλου, Μ.Μπαλαφούτα, Ι. Κούβαρης, Κ Δαρδούφας, Η. Μαλλας, Κ. Γεννατάς, Λ. Βλάχος. Συνδυασμένη ακτινοθεραπεία με εξωτερική δέσμη και ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία στο ανεγχείρητο καρκίνωμα οισοφάγου. *Ιατρική* 71, 1997; 597-601