



Zależność efektu brachyterapii wewnątrznacyniowej od wielkości dawki

Jerzy Pręgowski, Wojciech Bulski¹, Łukasz Kalińczuk, Mariusz Kruk, Adam Witkowski

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii w Warszawie, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, ¹Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Rep Pract Oncol Radiother **2004;9:301-6, review paper**

Received May 6th, 2004; received in a revised form November 29th, 2004; accepted December 20th, 2004

Streszczenie

Nawrót zwężenia po interwencyjnym leczeniu choroby wieńcowej jest najpoważniejszym powodem niepowodzeń w kardiologii inwazyjnej. Leczenie zmian nawrotowych związane jest ze zwiększonym ryzykiem powtórnej restenozy. Uznaną metodą o udokumentowanej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka kolejnego nawrotu zwężenia jest brachyterapia wewnątrzwieńcowa. Źródło promieniowania beta lub gamma wprowadzane zostaje do światła naczynia po zabiegu balonowej angioplastyki zmiany restenotycznej. Za obszar (target) dla promieniowania uważana jest struktura przydanki, która jest źródłem komórek odpowiedzialnych za rozplam tkanki restenotycznej - neointymy. W celu planowania dawki promieniowania stosowane są dwie metody dozymetrii: "dozymetria standardowa" i "dozymetria indywidualna". Istnieją kontrowersje dotyczące wpływu wielkości dawki promieniowania na skuteczność brachyterapii wewnątrzwieńcowej. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zależności pomiędzy dawką promieniowania a odległym efektem brachyterapii wewnątrzwieńcowej. Szczególną uwagę zwrócono na znaczenie analizy tzw. histogramów dawka - objętość (*dose volume histograms*) w kontekście brachyterapii wewnątrzwieńcowej. Ponadto przedstawiono opis dawkozależnych niepożądanych efektów ubocznych brachyterapii nawrotowych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

Słowa kluczowe: restenozą, brachyterapia wewnątrzwieńcowa.

Dose-effect relationship in cardiovascular brachytherapy

Summary

Restenosis after the PTCA (percutaneous transluminal cardiovascular angioplasty) is the most common failure of the invasive treatment in cardiology. The PTCA re-treatment is likely to be followed by repeated restenosis. A well evidenced effective method of restenosis prevention is cardiovascular brachytherapy. A radioactive source, gamma or beta emitter, is introduced into the vessel after the PTCA. The target to be irradiated is the neointima, tissue responsible for the cell proliferation after the PTCA trauma. For dose distribution planning two methods may be used: the so-called "standard dosimetry" and "individual dosimetry". There exists some controversy concerning dependence of the effectiveness of cardiovascular brachytherapy on the dose delivered and the aim of this paper is to discuss views concerning late effects of brachytherapy. Important role of the analysis of dose-volume histograms (DVH) in cardiovascular brachytherapy is stressed. Description of dose-dependent late adverse side-effects in brachytherapy of cardiovascular restenosis is also given.

Wstęp

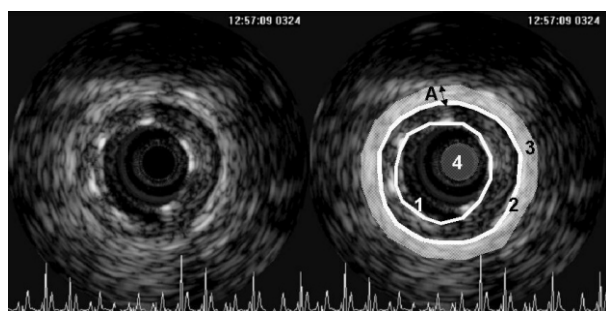
Restenozą jest głównym powodem niepowodzeń przezskórnymi interwencji na naczyniach wieńcowych (PTCA - percutaneous transluminal coronary angioplasty). Mimo znaczącej poprawy wyników PTCA związanej z wprowadzeniem stentów nawrót zwężenia w poszerzonym miejscu dotyczy około 20% zmian poddanych po raz pierwszy zabiegom PTCA (zmiany de-novo). Zabiegi rewaskularyzacji zmian restenotycznych (nawrotowych) obarczone są zna-

cznie większym ryzykiem nawrotu zwężenia, sięgającym ponad 50% [1,2,3,4]. Aktualnie jedynym uznanym sposobem leczenia restenozy w obrębie stentu (ISR -in-stent restenosis) jest wewnątrzwieńcowa brachyterapia, redukująca liczbę chorych wymagających kolejnej rewaskularyzacji z poziomu 40-50% do 20-30% [5,6,7,8]. Zastosowanie stentów powlekanych cytostatykiem (optymalnie aktualnie leczenie zmian de-novo) do leczenia zmian nawrotowych w obrębie stentu (ISR) pozostaje nadal w fazie badań klinicznych.

Tkanka docelowa (target) dla napromieniania

Istotnym problemem związanym z ekspozycją tkanek na działanie promieniowania jonizującego jest określenie docelowej struktury, która ma być napromieniona oraz wielkość dawki, którą dana struktura ma otrzymać.

Prace eksperymentalne na zwierzętach wykazały, że tkanką docelową, odpowiedzialną za restenozę w obrębie stentu jest przede wszystkim przydanka, będąca źródłem miofibroblastów, których migracja i proliferacja indukowana urazem w obrębie stentu jest odpowiedzialna za efekt restenozy [9,10,11]. W tomograficznych badaniach obrazowych za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej za obszar przydanki uważa się pas o grubości 0,5 mm położony na zewnątrz od błony sprężystej zewnętrznej. (Rycina 1) [12].



Rycina 1. Tomograficzny przekrój naczynia uzyskiwany w badaniu IVUS. 1 - obrys stentu, 2 - obrys przekroju naczynia, 3 - pas szerokości 0,5 mm (A) odpowiadający przydance, będącej targetem, 4 - światło naczynia.

Figure 1. Cross-section of the cardiac vessel imaged in intro-vascular ultrasonography (IVUS). 1 - stent outline, 2 - cross-section outline, 3 - 0.5 mm wide area (A) encompassing neointima, a target for brachytherapy, 4 - vessel lumen.

Aktualnie stosowane metody dozymetrii

Stosowane są dwa sposoby planowania rozkładu dawki promieniowania podanej do wymienionej wyżej objętości przydanki.

1. "Dozymetria standardowa"

polegająca na takim dobraniu czasu ekspozycji źródła o danej aktywności, aby dostarczyć zaplanowaną dawkę w żądanej odległości od osi źródła. Najczęściej stosowana jest odległość 1.5-2 mm od osi źródła, we wszystkich zmianach, niezależnie od wymiarów naczynia, (np.: prospektywne badania kliniczne WRIST, Long WRIST [13, 14]).

2. "Dozymetria indywidualna"

polegająca na dostosowywaniu czasu ekspozycji, a przez to dawki, do następujących wyników pomiarów:

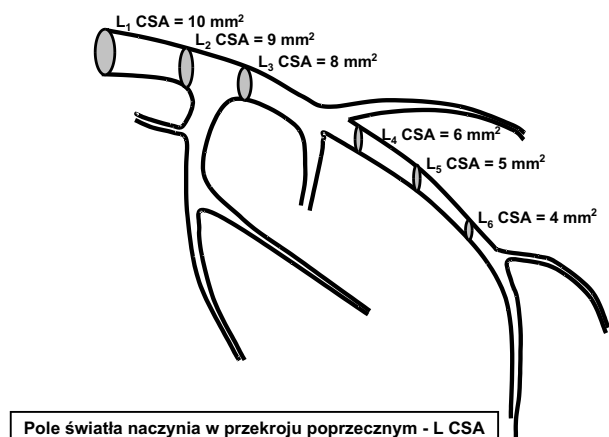
- a) pomiarów angiograficznych z odcinków referencyjnych wolnych od istotnych zmian miażdżycowych (np.: prospektywne badanie kliniczne PREVENT [15]),
- b) pomiarów ultrasonograficznych wewnątrznacyniowych (Intravascular Ultrasound - IVUS) z odcinków re-

ferencyjnych lub wybranych miejsc w obrębie stentu (np.: prospektywne badanie kliniczne Gamma-1 [16]).

Aktualnie stosowane dawki promieniowania zawierają się w przedziale 15-20 Gy w obrębie przydanki. Wielkości dawki zostały przyjęte na podstawie badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych [17,18] oraz na podstawie pilotowych prób u ludzi [19,20]. Na podstawie badań klinicznych z kilkoma wartościami dawek podawanych do obszaru przydanki sformułowano hipotezę o zależności pomiędzy dawką promieniowania a ryzykiem restenozy. Verin i wsp. stosując dawki 9, 12, 15 i 18 Gy w prewencji restenozy po zabiegach angioplastyki bez stentu wykazali istotne zmniejszenie częstości restenozy w trakcie 6-miesięcznej obserwacji w grupie chorych napromienionych dawką 18 Gy, w stosunku do grupy napromienionej dawką 9 Gy [19]. Badanie Verin i wsp. dotyczyło zmian de-novo poddanych wyłącznie angioplastyce balonikowej bez implantacji stentu. Waksman i wsp. wykazali podobną zależność pomiędzy efektami wielkości dawek zaplanowanych na 15 lub 18 Gy [14]. Badanie Waksmana dotyczyło długich odcinków restenozy w obrębie stentu, a zaplanowana dawka promieniowania gamma podawana była w odległości 2 mm od osi źródła. W cytowanych badaniach Waksmana wykorzystane było promieniowanie gamma. W badaniach Waksmana i Verina stosowano dozymetrię standardową.

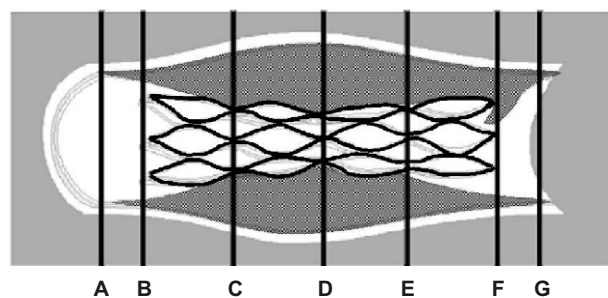
Jednakże w badaniu PREVENT, wykorzystującym „dozymetrię indywidualną” oraz źródło promieniowania beta, przy trzech wartościach dawek (16, 20 i 24 Gy), podawanych w odległości 1 mm w głąb ściany naczynia, nie stwierdzono różnic w częstości restenozy [15]. Indywidualna dozymetria w badaniu PREVENT polegała na zaplanowaniu podania wyznaczonej dawki na głębokości 1 mm w głąb ściany naczynia (poza granice światła naczynia). Pomiar odległości od źródła zastosowane dla potrzeb dozymetrii wykonane były przy pomocy angiografii lub ultrasonografu (IVUS) w odcinkach referencyjnych naczynia. Odcinek referencyjny znajdował się w tym samym segmencie tętnicy, co leczona zmiana i był wolny od istotnych zmian miażdżycowych.

Dawki przepisane/zaplanowane nie odpowiadają jednakże dawkom rzeczywiście pochłoniętym przez struktury naczynia. Wykazano istotne różnice pomiędzy dawką zaplanowaną, a istotnie pochłoniętą przez przydankę [2,12]. Wynika to z faktu, iż dawka planowana jest na podstawie pojedynczego pomiaru w obrębie odcinka referencyjnego naczynia, w którym znajduje się napromieniowywana zmiana, podczas gdy rzeczywista odległość pomiędzy źródłem promieniowania a targetem (przydanką) jest zmienna wzdłuż pokrytego stentem segmentu naczynia. Zmienność odległości źródło-target, wynikająca głównie z powodu zjawiska zwężania się naczynia wzdłuż jego przebiegu (tapering - Rycina 2) oraz tzw. remodelingu tętnic (Rycina 3), odpowiedzialna jest za zmienność wielkości podanej dawki [22]. Dla rozkładu dawki istotny jest również brak balonika



Rycina 2. Schematyczna ilustracja przedstawiająca stopniowe zmniejszanie się przekroju tętnicy wieńcowej wzdłuż jej przebiegu i odchodzenia kolejnych rozgałęzień (tapering).

Figure 2. Schematic illustration of the gradual diminishing of the lumen of the cardiac artery along its consecutive bifurcations (tapering).



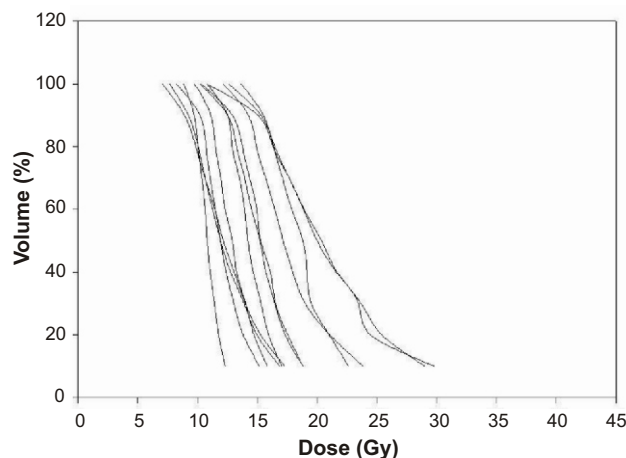
Rycina 3. Schematyczna ilustracja zjawiska remodelingu tętnicy wieńcowej. Pole powierzchni naczyń w przekrojach C, D, E jest większe niż w miejscach referencyjnych - A i G. Wynika z tego większa odległość źródło-cel w przekrojach C, D, E w porównaniu z przekrojami A, B, F, G, co przekłada się na mniejszą dawkę dostarczoną do przydanki w przekrojach C, D, E.

Figure 3. Schematic illustration of the remodelling of the cardiac artery. The vessel lumen in cross-sections C, D, E is larger than in the reference cross-sections - A and G. This results in longer distance source-target in cross-sections C, D, E as compared with cross-sections A, B, F, G which in turn results in lower dose delivered to neointima in cross-sections C, D, E.

centrującego źródło w świetle naczyń w części systemów używanych do brachyterapii wewnątrznaczyniowej. Ponadto, do planowania dawki stosowana jest w większości przypadków angiografia, która uwidaczniając wyłącznie rzut boczny światła naczyń uniemożliwia prawidłową ocenę odległości źródło-przydanka, nie pozwalając na uwzględnienie grubości blaszki miażdżycowej i błony środkowej naczyń (media).

Histogram Dawka-Objętość

Jedynym sposobem na dokładniejsze określenie rzeczywistej dawki pochłoniętej przez określone objętości struktur naczyń jest wykonanie histogramów dawka-objętość (DVH - Dose Volume Histogram) (Rycina 4) [12,21,23]. Do wykonania DVH niezbędne są tomograficzne przekroje naczyń uzyskiwane w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej.



Rycina 4. Przykład histogramów dawka-objętość (DVH). Histogramy DVH obliczone dla kilkunastu pacjentów, wykonane dla zmian ISR leczonych przy zastosowaniu dozimetrii standardowej z przepisaniem dawką 15 Gy na odległość 2 mm od źródła. Zakres DVH_{90%} od 10.5 do 19 Gy, zakres zmienności średnicy naczyń - 3.1 - 4.2 mm. Ilustracja obrazuje zmienność kształtu histogramów w zależności od średnicy naczyń przy jednakowej dawce na ustalonej odległości od źródła. Ścianki naczyń o większej średnicy - lewa strona ryciny - otrzymują mniejsze dawki, lecz rozkład dawki w targacie jest bardziej jednorodny niż w przypadku naczyń o mniejszej średnicy - prawa strona ryciny.

Figure 4. Examples of the dose-volume histograms (DVH). A number of DVHs, calculated for a number of in-stent restenosis (ISR) patients, undergoing brachytherapy with standard dosimetry of 15 Gy prescribed at 2 mm from the source axis. The range of DVH_{90%} is 10.5 to 19 Gy, the range of vessel diameter is - 3.1 - 4.2 mm. The figure illustrates the dependence of the shape of the histograms on the vessel diameter with equal doses at the fixed distance from the source axis. The walls of the vessels of higher diameter - at left side - receive lower doses, but the dose distribution in the target is more homogenous than in vessels of lower diameter - at right side of the graph.

wej. Histogram DVH obliczony jest przez dedykowany program komputerowy, który uwzględni parametry źródła oraz zmiany kształtu przekroju tętnicy wzdłuż jej przebiegu. Programy takie posiadają zazwyczaj funkcję umożliwiającą akwizycję i przetwarzanie obrazów ultrasonograficznych przekroju poprzecznego naczyń, na które nanieść można obrysy analizowanych struktur naczyń (głównie przydanki). Histogramy DVH wykorzystywane są dotychczas w brachyterapii wewnątrznaczyniowej głównie w celach naukowych, a nie jako narzędzie do rutynowego planowania radioterapii. Posiadając dokładne dane o pochłoniętej przez przydankę dawce promieniowania oraz wyniki badania ultrasonograficznego IVUS (bezpośrednio przed zabiegiem brachyterapii oraz w odległej obserwacji) można przeprowadzić dokładną analizę badania typu odpowiedź tkanek na podaną dawkę (dose response).

Wyniki dotychczas przeprowadzonych prac badających zależność dawka-odpowiedź są w pewnym zakresie dawek niejednoznaczne. Sabate i wsp. wykazali wyraźny związek pomiędzy dawką dostarczoną do 90% objętości przydanki a zmianami w strukturach naczyń, takimi jak wzrost pola powierzchni przekroju naczyń po brachyterapii (dodatkowy remodeling wywołany brachyterapią) [12]. Zmniejszenie objętości światła naczyń w obserwacji po angioplastyce połączonej z brachyterapią było statystycznie istotnie

mniejsze w grupie chorych, u których 90% objętości przydanki (oznaczone symbolem DVH_{90%przydanka}) otrzymało dawkę >4Gy. Korzystny wpływ promieniowania na zachowanie wczesnych wyników angioplastyki i przez to zmniejszenie częstości restenozy w badaniu Sabate i wsp. związany był z wywoływaniem efektów przebudowy ściany naczynia, która kompensowała przyrost blaszki miażdżycowej. W grupie zmian, w których 90% objętości przydanki otrzymało dawki >6 Gy obserwowano nawet przyrost światła w stosunku do stanu bezpośrednio po brachyterapii. Wyniki uzyskane przez Sabate i wsp. nie zostały potwierdzone w badaniach typu dawka-odpowieź przeprowadzonych na zmianach typu restenozy w stencie. Morino i wsp. przedstawili seryjne badanie IVUS połączone z analizą DVH u 30 pacjentów [23]. Średnia wartość dawki otrzymanej przez 90% objętości przydanki wynosiła 23.5 Gy. Nie zaobserwowano związku pomiędzy dawką dostarczoną do przydanki, a zahamowaniem proliferacji neointymy. W grupie badanej przez Morino i wsp. wystąpiły 3 przypadki nawrotu restenozy w stencie. Dawki otrzymane przez te nawrotowe restenotyczne zmiany nie różniły się od dawek pochłoniętych przez przydankę tętnic z utrzymującym się dobrym efektem brachyterapii. Podobne rezultaty prezentuje Maehara i wsp. stwierdzając jedynie dużą heterogenność dawki pochłoniętej przez przydankę wzdłuż napromienionego odcinka restenozy w obszarze stentu (in-stent restenosis) przy braku zależności pomiędzy wielkością dawki pochłoniętej przez 90% objętości przydanki a objętością restenotycznej neointymy [21]. Wyniki podane przez Sabate, pochodzące z początkowych prób zastosowania brachyterapii w napromienianiu naczyń wieńcowych, nie zostały potwierdzone przez późniejsze badania i obecnie większość badaczy przyjmuje za właściwe dawki większe.

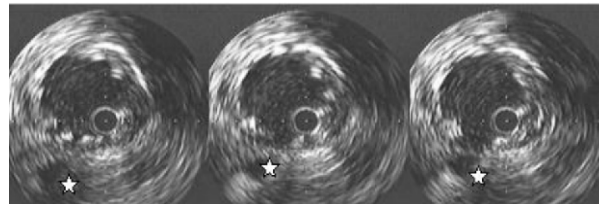
Wnioski wyciągane z dotychczasowych badań poszukujących optymalnej dawki są takie, iż skuteczność brachyterapii przy obecnie stosowanych dawkach rzędu 15-20 Gy osiągnęła terapeutyczne plateau i zwiększanie dawki nie prowadzi do dalszej poprawy odległych rezultatów po brachyterapii wewnątrzświeńcowej [23]. Wydaje się, że istnieje grupa pacjentów, u których niezależnie od dawki brachyterapia nie będzie skuteczna, z powodu przyczyn, które aktualnie są nieznanne. Podane wyżej dane literaturowe dotyczą zarówno promieniowania beta [21] jak i gamma [23]. Wydaje się, że na podstawie dostępnych danych trudno jest stwierdzić przewagę jednego czy drugiego typu promieniowania. Istotna jest wielkość dawki pochłoniętej, a histogramy DVH pozwalają ocenić i porównać rozkłady dawek w objętości, która ma być napromieniana.

Dawkozależne efekty uboczne brachyterapii wewnątrzświeńcowej

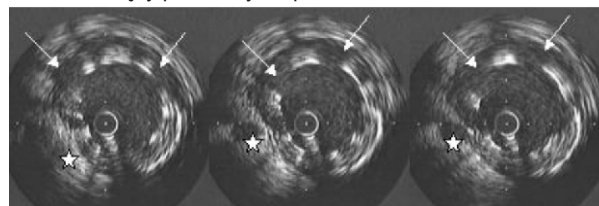
Ze stosowaniem brachyterapii wewnątrzświeńcowej związane są pewne skutki niepożądane. Condado i wsp. podali, że w grupie 10 pacjentów, poddanych brachyterapii

gamma dawką 25 Gy podawaną w odległości 1.5 mm od osi źródła, wystąpiło 6 poważnych komplikacji obserwowanych w angiografii: dwie całkowite okluzje naczyń oraz wytworzenie się tętniaków lub tętniaków rzekomych u 4 chorych [24]. Autorzy wiążą wystąpienie tych powikłań z bardzo wysoką dawką, która w analizie wykonanej po zabiegu została określona w niektórych miejscach tętnicy na ponad 90 Gy na powierzchni światła naczynia. Ekspozycja na tak wysoką dawkę, prawie czterokrotnie przewyższającą zaplanowaną, zdaniem autorów mogła wynikać z braku urządzenia centrującego źródło w świetle tętnicy oraz z użytej metody dozymetrii standardowej, nie biorącej pod uwagę pomiarów ultrasonograficznych naczyń indywidualnego pacjenta. Doniesienie Condado i wsp. datuje się na początek ery brachyterapii naczyń wieńcowych, kiedy wiadano znacznie mniej o wpływie promieniowania na ścianę naczynia. Kolejnym powikłaniem związanym z brachyterapią jest późna malapozycja stentu implantowanego do naczynia wieńcowego (*Rycina. 5*) [25,26,27,28]. Brachyterapia powoduje poszerzenie przekroju tętnicy wieńcowej, co sprawia, iż konstrukcja stentu, która nie ulega takiej przebudowie, przestaje przylegać do ściany naczynia. Wytwarza się przepływ dwukanalowy: przez prawdziwe światło tętnicy oraz "światło rzekome" pomiędzy rozpórkami stentu

stan bezpośrednio po brachyterapii



stan 6 miesięcy po brachyterapii



Rycina 5. Późna malapozycja stentu. Bezpośrednio po brachyterapii stent całym obwodem przylega do ścian tętnicy. W badaniu wykonanym po 6 miesiącach zaobserwowano odstąpienie części obwodu stentu od tętnicy - malapozycję. Przyczyną jest najprawdopodobniej wywołany brachyterapią remodeling tętnicy wieńcowej. Strzałki wskazują miejsce malapozycji. Przekroje naczynia bezpośrednio po brachyterapii i w obserwacji po 6 miesiącach są dokładnie dopasowane. Jest to możliwe poprzez porównanie położenia gałęzi bocznej (gwiazdka) oraz uwzględnienie stałej szybkości, z jaką porusza się sonda IVUS w tętnicy.

Figure 5. Late stent malaposition. Immediately after brachytherapy the stent adheres to the vessel wall along its whole circumference. Six month later a malaposition of the stent, detachment from the vessel wall along part of it, is observed. This is most likely caused by the remodeling of the artery after brachytherapy. The arrows indicate the locations where malaposition occurs. The vessel outlines, immediately after and six month after brachytherapy, are precisely overlaid. This was possible due to visibility of the location of the side vessel (asterisk) and due to taking into account the constant speed of the IVUS transducer movement in the artery.

a ścianą naczynia. Zjawisko to określa się mianem mala-pozycji. Istnieją doniesienia wiążące zjawisko późnej mala-pozycji stentu z występowaniem podostrej zakrzepicy w stencie [26,27]. Udowodniono, że późna malapozycja występuje na odcinkach stentu, w których przydanka otrzymała większą dawkę promieniowania (określoną przy pomocy DVH) niż w odcinkach tego samego stentu bez malapozycji [25,26,27,28]. Co ciekawe, zjawisko to występowało w zakresie dawek uznawanych za bezpieczne (14-18 Gy), podawanych na odległości 2 mm w głąb naczynia [25].

Stosunkowo często restenoza po brachyterapii wewnątrzwieńcowej przybiera formę całkowitej okluzji tętnicy, co również odbiega od najczęstszej typowej prezentacji nawrotu zwężenia po interwencjach bez brachyterapii [29]. Jednakże, w ostatnio prezentowanym doniesieniu dotyczącym wpływu dawki, określonej na podstawie DVH, na typ nawrotowej restenozy w stencie nie stwierdzono zależności od dawki w istotnym stopniu [30].

Przytoczone przykłady zjawisk reakcji tkanek naczynia na promieniowanie wymagają, dla ich wytłumaczenia, precyzyjnego wyznaczenia rozkładu i wielkości dawki w objętościach napromienianych. Dotyczy to zarówno targetu jak i całego obrębu napromienianych tkanek. Analiza rozkładów DVH mogłaby być bardzo przydatna, szczególnie, gdy przy ich obliczeniach wzięte by były pod uwagę czynniki zakłócające równomierny rozkład dawki, takie jak obecność metalowych przewodnic, samego stentu oraz blaszek miażdżycowych [31]. Taka analiza, oparta na trójwymiarowych obrazach ultrasonograficznych (IVUS) z wysowanymi objętościami napromienianych struktur naczynia, rozpoczęta została dla wybranych grup spośród ponad 200 chorych napromienionych w Instytucie Kardiologii w Warszawie. Szczegółowe wyniki takiej analizy będą podane w oddzielnym doniesieniu.

Piśmiennictwo

1. Radke PW, Kaiser A, Frost C i wsp. Outcome after treatment of coronary in stent restenosis. *Eur Heart J*. 2003;24:266-73.
2. Bauters C, Banos JL, Van Belle E i wsp. Six-month angiographic outcome after succesful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation*. 1998;97:318-21.
3. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J i wsp. A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*. 1999;83:1617-22.
4. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS i wsp. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-8.
5. Teirstein PS, Massullo V, Jani S i wsp. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Eng J Med*. 1997;336:1697-703.
6. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW i wsp. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Eng J Med*. 2001;344:250-6.
7. Waksman R, White RL, Chan RC i wsp. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation*. 2000;9;101(18):2165-71.
8. Waksman R, Ajani AE, White RL i wsp. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenus-vein bypass grafts. *N Eng J Med*. 2002;346:1194-9.
9. Scott NA, Cipolla GD, Ross CE i wsp. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;93:2178-87.
10. Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA i wsp. Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation*. 1997;96:1944-52.
11. Wilcox JN, Waksman R, King SB i wsp. The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(4):789-96.
12. Sabate M, Marijnissen JP, Carlier i wsp. Residual plaque burden, delivered dose, and tissue composition predicts 6-month outcome after baloon angioplasty and B-radiation therapy. *Circulation* 2000;101:2472-7.
13. Waksman R, Ajani A, Pinnow E i wsp. Twelve Versus Six Months of Clopidogrel to Reduce Major Cardiac Events in Patients Undergoing gamma-radiation Therapy for In-Stent Restenosis Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 Yersus WRIST PLUS, *Circulation*. 2002.13;106(7):776-8.
14. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE i wsp. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation* 2003; 107:1744-9.
15. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R i wsp. Inhibition of restenosis with B-emitting radiotherapy. Report of the proliferation reduction with vascular energy trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
16. Mintz GS, Weissman NJ, Teirstein PS i wsp. Effect of intracoronary gamma-radiation therapy on in-stent restenosis: An intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study. *Circulation* 2000;12:2915-8.
17. Weinberger J, Amols H, Ennis RD i wsp. Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(4):767-75.
18. Mazur W, Ali MN, Khan MM i wsp. High dose rate intracoronary radiation for inhibition of neointimal formation in the stented and balloon-injured porcine models of restenosis: angiographic, morphometric, and histopathologic analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(4):777-88.
19. Verin V, Popowski Y, de Bruyne B i wsp. Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. The Dose-Finding Study Group. *N Eng J Med* 2001;344:243-9.
20. King SB 3rd, Williams DO, Chougule P i wsp. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998;26:2025-30.
21. Maehara A, Patel NS, Harnson LB i wsp. Dose heterogeneity may not affect the neointimal proliferation after gamma radiation for in-stent restenosis: a volumetric intravascular ultra-sound dosimetric study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;19;39(12):1937-42.
22. Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R i wsp. Serial Intravascular Ultrasound Analysis of the Impact of Lesion Length on the Efficacy of intracoronary gamma-Irradiation for Preventing Recurrent In-Stent Restenosis. *Circulation* 2001 16;103(2):188-91.

23. Morino Y, Kaneda H, Fox T i wsp. Delivered dose and Vascular response after B-radiation for in-stent restenosis. Retrospective dosimetry and volumetric intravascular ultrasound analysis. *Circulation*. 2002;106:2334-9.
24. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O i wsp. Long-term Angiographic and Clinical Outcome After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty and Intracoronary Radiation Therapy in Humans *Circulation*. 1997;96:727-32.
25. Dilcher CE, Chan RC, Pregowski J i wsp. Dose volume histogram assessment of late stent malapposition after intravascular brachytherapy. *Cardiovasc Radiat Med* 2002;3(3-4): 190-2
26. Okura H, Lee DP, Lo S i wsp. Late incomplete apposition with excessive remodeling of the stented coronary artery following intravascular brachytherapy. *Am J Cardiol* 2003;92(5):587-90.
27. Kozuma K, Costa MA, Sabate M i wsp. Late Stent Malapposition Occurring After Intracoronary Beta-Irradiation Detected by Intravascular Ultrasound. *J Invasive Cardiol*. 1999;10: 651-5.
28. Kalinczuk L, Pregowski J, Mintz GS i wsp. Incidence and mechanism of late stent malapposition after phosphorus-32 radioactive stent implantation. *Am J Cardiol*. 2003;92(8):970-2.
29. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS i wsp. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:65-8.
30. Witkowski A, Pregowski J, Kalinczuk L i wsp. Angiographic pattern of recurrent in-stent restenosis following intravascular brachytherapy does not correlate with delivered dose. A study with dose volume histograms. *Am J Cardiol* 2003(abstr).
31. Pszona S, Bulski W, Kępką C i wsp. Influence of stent struts, guide wire and calcium deposits on dose distribution in brachytherapy of coronary arteries with P-32 linear source. *Radiother Oncol* 2003;68;(suppl) 25.