

Зырянов А.В.^{2,3}, Ощепков В.Н.^{1,2}, Пономарев А.В.^{1,3}, Попов И.Б.³

Опыт применения закрытых источников ¹³¹-Цезия для интерстициальной лучевой терапии (брахитерапии) для лечения больных локализованным раком предстательной железы

1 - ГАУЗ ТО "МКМЦ "Медицинский город". г. Тюмень; 2 - ГБОУ ВПО "Тюменский государственный медицинский университет" г. Тюмень; 3 - Областной урологический центр, ОАО МСЧ «Нефтяник», отделение онкоурологии, г. Тюмень

Zyryanov A.V., Oshepkov V.N., Ponomarev A. V., Popov I.B.

Experience of sealed sources of Cesium-131 for interstitial radiation therapy (brachytherapy) for the treatment of patients with localized prostate cancer

Резюме

Брахитерапия перманентными источниками, содержащими изотоп ¹²⁵I, с успехом применяется в клинической практике с 1983 года. Изотоп ¹³¹Cs используется относительно недавно. Изотопы ¹²⁵I и ¹³¹Cs имеют сходную энергию излучения 28 и 30 кэВ соответственно, но в отличие от ¹²⁵I с периодом полураспада 59,4 суток, период полураспада ¹³¹Cs составляет 9,7 суток. В ОАО МСЧ «Нефтяник» имплантация источников ¹³¹Cs выполнена 2-м пациентам с локализованным раком предстательной железы. Характерной особенностью течения послеоперационного периода являлся короткий период дизурии (2 дня), незначительная степень послеимплантационного отека железы и отсутствие 2-й волны лучевых реакций, характерных для брахитерапии с применением источников ¹²⁵I. Брахитерапия источниками ¹³¹Cs видится как очень перспективное направление, в особенности с учетом современного тренда на использование перманентной брахитерапии как элемента сочетанного лучевого лечения у больных раком предстательной железы высокого и промежуточного риска прогрессирования.

Ключевые слова. Рак предстательной железы, брахитерапия предстательной железы ¹³¹Cs, интерстициальная лучевая терапия ¹³¹Cs

Summary

Brachytherapy by permanent sources, which include isotope ¹²⁵I, is used in clinical practice with success since 1983 year. Isotope ¹³¹Cs is used relatively recently. Isotopes ¹²⁵I and ¹³¹Cs have same energy of emission 28 and 30 keV accordingly, but unlike ¹²⁵I, which has half-life period for 59.4 days, the half-life of ¹³¹Cs is 9.7 days. In the CJSC MSP «Neftyanik» implantation of sources of ¹³¹Cs was conducted for 2 patients with localized prostate cancer. Short period of diffusion (2 days), insignificant degree of post-implant, the lack of second wave of radiation reactions, which are typical for Brachytherapy with use of sources of ¹²⁵I, are typical feature of postoperative course for hypostasis of prostate are typical feature of postoperative course. Brachytherapy by sources of ¹³¹Cs is perceived as perspective way of treatment, especially taking to consideration modern trend of using Brachytherapy by permanent sources as element of combination of radiation treatment for patients with prostate cancer high and intermediate risk of progression.

Keywords. Prostate cancer, prostate brachytherapy ¹³¹Cs, interstitial radiation therapy ¹³¹Cs

Введение

Брахитерапия перманентными источниками низкой мощности дозы, содержащими изотоп ¹²⁵I, с успехом применяется в клинической практике с 1983 года. За это время выполнено лечение более 500 000 больным, больше всего в США. Опубликованы результаты 10- и 15-летнего

наблюдения. В РФ метод применяется уже более 15 лет, а лечение проводится в 27 центрах. Всего в России выполнено лечение более чем 8000 пациентов раком предстательной железы. Помимо источников ¹²⁵I в клинической практике используются изотопы ¹⁰³Pd и ¹³¹Cs. Последний используется относительно недавно. Опубликованы

5-летние результаты его применения. Так группа ученых из Питтсбургского университета опубликовала свои данные наблюдения за пациентами раком предстательной железы, получивших лечение в виде перманентной имплантации источников ^{131}Cs . В исследование были включены 243 больных со средней медианой наблюдения 42 месяца, при этом, минимальный срок наблюдения включенных в исследование пациентов составил 6 месяцев. Во время имплантации использовалась методика интраоперационного планирования. СОД составила 115 Гр. Средний возраст 66 лет (50-83). Среднее значение по Глиссону 6 (5-8). В течение 1 года ПСА определялся каждые 3 месяца, в дальнейшем каждые 6 месяцев. Среднее значение уровня ПСА до лечения было 5,91 (1,0 – 15,7). В исследуемой группе 57,2% пациентов были отнесены в группу низкого риска прогрессирования по критериям D'Amico, 42,4% - промежуточного и 0,4% высокого. Актуарная безрецидивная выживаемость на 72-й месяц для всей группы наблюдения составила $95,4\% \pm 2,1\%$. Было зарегистрировано 6 случаев биохимического рецидива, в группе низкого риска прогрессирования - 2,1%, промежуточного 2,2% и 100% в группе высокого риска. () Ранее эта же группа авторов публиковала результаты 5-летнего наблюдения, по результатам которого была зарегистрирована безрецидивная выживаемость 92,6%. () Пятилетние результаты лечения больных раком предстательной железы источниками ^{131}Cs Чикагского центра рака предстательной железы, представленные в сравнительном исследовании с ^{125}I показали, что безрецидивная выживаемость в группе пациентов, получивших лечение источниками, содержащими ^{131}Cs , составила 96,2% против ^{125}I - 89,8%. В то же время достоверного уровня различий в этих группах не было достигнуто. () Приведенные литературные данные демонстрируют сходную эффективность применения «традиционных» источников ^{125}I и содержащих изотоп ^{131}Cs .

С момента внедрения в клиническую практику в 2004 году в рамках Американского общества брахитерапии была создана Cesium Advisory Group (CAG), в задачи которой входило суммирование имеющегося опыта и выработка рекомендаций по применению источников ^{131}Cs в рутинной клинической практике для проведения интерстициальной лучевой терапии. Эти рекомендации были опубликованы в 2008 году (), после чего источники начали применяться в широкой практике на территории США. Сегодня источники ^{131}Cs используются примерно в 9% случаев имплантации в США, из них около 70% приходится на монотерапию. ()

Цель работы - обобщение данных зарубежных исследователей, имеющих наибольший опыт в области брахитерапии ^{131}Cs для лечения пациентов с локализованным РПЖ. Провести сравнительный анализ результатов после брахитерапии источниками ^{125}I и ^{131}Cs . Предоставить первые собственные результаты.

Материалы и методы

Источники ^{131}Cs конструктивно сходны с источниками ^{125}I . Изотопы ^{125}I и ^{131}Cs имеют сходную энер-

гию излучения 28 и 30 кЭВ соответственно, но в отличие от ^{125}I с периодом полураспада 59,4 суток, период полураспада ^{131}Cs составляет 9,7 суток. Изотоп Цезия характеризуется большей мощностью дозы 30 сГр/час, для сравнения ^{125}I 7 сГр/час, и квантовым выходом - средняя активность источника Цезия составляет 2,8 мКю против 0,34 мКю для Йода. Это накладывает определенные ограничения по дозиметрическому планированию брахитерапии с источниками ^{131}Cs . Так согласно рекомендациям CAG рекомендованная активность источников к применению находится в ранге от 1,6 до 2,2 U. Рекомендованная целевая доза для монотерапии составляет 115 Гр, а для сочетанного лечения 85 Гр. При планировании рекомендовано учитывать следующие параметры V150 не должно превышать 45%, DU,30 <140% предписанной дозы, VU,100 <100%, VR,100 <0,5 см2. Таким образом, все рекомендованные CAG параметры дозиметрического планирования более консервативны, чем в случае использования источников, содержащих ^{125}I . Сама техника имплантации ничем не отличается от принятой для ^{125}I .

Результаты и обсуждение

Имплантация выполнена 2-м пациентам с локализованным раком предстательной железы. Процедура планирования и имплантации не имела характерных особенностей. После восстановления самостоятельного мочеиспускания и дозиметрического контроля больные были выписаны из клиники на следующие сутки. Характерной особенностью течения послеоперационного периода являлся экстремально короткий период дизурии связанной с имплантацией всего 2 дня после имплантации и незначительная степень послеимплантационного отека. Использование изотопа ^{131}Cs для брахитерапии подразумевает преимущество короткого периода протекания лучевых реакций, который совпадает по времени с периодом послеоперационного отека за счет короткого периода полураспада изотопа 9,7 дней, по сравнению с ^{125}I , для которого типично двухфазное течение периода побочных реакций. В исследовании Гейсингерского медицинского центра на более чем 90 пациентах, перенесших брахитерапию источниками ^{131}Cs , изучалась динамика показателя шкалы симптомов IPSS. Максимальный уровень выраженности симптомов был достигнут в среднем к 3,5 неделям наблюдения (станд. откл. 1 нед.). Нормализация достигалась к 7 неделе. Подобные наблюдения позволяют надеяться на лучший функциональный результат у пациентов с умеренными проявлениями инфравезикальной обструкции по сравнению с пациентами после брахитерапии источниками ^{125}I . () Shah et al сравнили профиль дизурических явлений после брахитерапии пациентов раком предстательной железы, 72 из которых была выполнена имплантация источников ^{125}I , а 140 пациентам источников ^{131}Cs , для оценки использовалась шкала симптомов AUA (аналогична IPSS). В результате, было зарегистрировано пик выраженности дизурических явлений в течении первых 3 месяцев наблюдения после имплантации в обеих группах. При этом, интенсивность дизурии у пациентов в группе цезия была более выражен-

ная (+9 баллов) по сравнению с контрольной группой (+7 баллов). С другой стороны, в группе получивших лечение с помощью источников ^{131}Cs возврат к исходным значениям был отмечен к 6 месяцу наблюдения, в то время как у пациентов с йодным имплантантом дизурические явления сохранялись до 9 месяца, а их интенсивность была на 1 бал выше и не имела дальнейшей тенденции к снижению, в отличие от группы ^{131}Cs . В результате, к 30 месяцу наблюдения разница составила 3 балла в пользу источников ^{131}Cs . () Справедливости ради необходимо отметить, что имеются наблюдения, в которых столь драматической разницы выявлено не было. Исследователи из Чикагского центра рака простаты опубликовали свои результаты лечения больных локализованным раком предстательной железы с помощью имплантации источников, где они изучали влияние имплантации источников ^{131}Cs в сравнении с использованием источников ^{125}I на функцию мочеиспускания, используя опросник EPIC. Дизайн исследования носил характер проспективного рандомизированного. Всего в исследование были включены 142 пациента. Использовались стандартные дозы (144 Гр для ^{125}I и 115 Гр для ^{131}Cs). В исследование включены пациенты низкого и промежуточного риска прогрессирования по D'Amico. Помимо того все пациенты удовлетворяли следующим критериям IPSS <15, возраст <70 лет, объем предстательной железы <60 см³, и пациенты не получали андрогендепривационную или лучевую терапию до начала лечения. Анализ проводился в сроки до лечения и 2, 6, 12 месяцев после. В обеих группах отмечено усугубление дизурических расстройств на 2 месяце наблюдения с коррекцией в более поздние сроки. Достоверных различий между группами не зарегистрировано. () В любом случае длительность дизурии в постимплантационном периоде не превышает 6 месяцев. () Побочные реакции со стороны прямой кишки носят незначительный характер и полностью исчезают к 3 месяцу наблюдения. () В то же время, ряд авторов указывают, что в случае применения источников ^{131}Cs , необходимо учитывать нагрузку на стенку прямой кишки прилежащей к апикальному отделу предстательной железы, так как расчетная нагрузка как правило оказывается на 10% больше, чем в случае применения источников ^{125}I . Кроме того, пациенты с объемом железы менее 25 см³ могут оказаться не лучшими кандидатами на лечение с помощью источников ^{131}Cs в силу более выраженного отека простаты небольшого объема (32% против 23% у пациентов с объемом простаты более 25 см³), что ведет к образованию холодных зон. Хотя отек как правило полностью реализуется к 30 суткам после вмешательства. Из-за короткого периода полураспада изотопа ^{131}Cs (9,5 суток) распределение доз может быть субоптимальным, так как к моменту восстановления нормального объема железа уже получит большую часть дозы. () Коррекция дозы в сторону ее увеличения у этой группы пациентов также увеличивает нагрузку на уретру и стенку прямой кишки. () В какой-то степени это является проблемой и для источников ^{125}I , но оно не столь критично. () Наш опыт показал, что заметным отличием течения было отсутствие 2-й волны лучевых реакций, ха-

рактерных для брахитерапии с применением источников ^{125}I .

По аналогии с динамикой дизурических явлений можно было бы ожидать такую же тенденцию и для снижения уровня ПСА. Однако, ни в одном исследовании данный факт не нашел подтверждения. Tomaszewski и соавт. сравнили результаты лечения больных раком предстательной железы, которым была проведена имплантация радиоактивных источников, содержащих различные изотопы ^{131}Cs и ^{125}I . Исследовательской гипотезой являлось различия в динамике ПСА в период после лечения, учитывая различный период полураспада изотопов. Как и предполагали авторы, первые 3-6 месяцев не было выявлено достоверных различий в группах, получивших лечение источниками с разными радиоактивными агентами. Средний уровень ПСА в обеих группах составил до лечения 6,9 нг/мл, а после лечения в группе ^{131}Cs снизился до уровня 0,9 нг/мл (0,1-4,6), в группе ^{125}I – 1,2 нг/мл (0,1-23,5). При выделении групп различного риска прогрессирования была отмечена следующая динамика: для группы низкого риска значение до лечения было 5,8 мг/мл (^{125}I) и 5,1 мг/мл (^{131}Cs), соответственно было зарегистрировано снижение уровня ПСА до 1,2 мг/мл (0,1-4,6) и 1,0 мг/мл (0,1-2,9) при том, что различия между группами не являлись достоверными. У пациентов промежуточного риска в обеих группах до лечения уровень ПСА составил 7,3 мг/мл и было отмечено снижение в группе ^{125}I до 1,5 мг/мл (0,1-2,9), в группе ^{131}Cs – 1,2 мг/мл (0,1-4,6). Также не было выявлено достоверных различий между этими группами пациентов. На основании этих данных авторы сделали вывод, что не смотря на существенную разницу в физических характеристиках между ^{131}Cs и ^{125}I , выбор изотопа не играет существенной роли на динамику уровня ПСА ранний период после лечения. В то же время авторы указали, что эти данные не могут быть использованы для оценки отдаленных результатов лечения и этот вопрос требует дальнейшего изучения. () Главный вывод, который можно сделать по результатам этой публикации сводится к тому, что нет никаких различий в мониторинге ПСА у пациентов, перенесших как имплантацию источниками ^{125}I так и ^{131}Cs , и проводится по общепринятой методике: 1 год наблюдения каждые 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев.

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют, что источники ^{131}Cs , не лучший выбор для сочетанного лучевого лечения, так как в этом варианте лечения больных раком предстательной железы их применение характеризуется сравнительно более высоким уровнем выраженности лучевых реакций и осложнений. ()

Интересным представляется особенность течения феномена временного подъема уровня ПСА, описанного для брахитерапии рака предстательной железы источниками низкой мощности ^{125}I и ^{103}Pd , описываемого в англоязычной литературе как «PSA bounce» или «PSA spike». Этот феномен по данным разных авторов выявляется с частотой от 15% до 84%. (, , ,) Предваряющая брахитерапию дистанционная лучевая терапия не оказывает влияния на временный подъем ПСА у больных,

перенесших в последствие брахитерапию, в противоположность адыювантной антиандрогенной терапии, маскирующей подъем ПСА. Значимым считается подъем ПСА на величину более 0,2 нг/мл от надира. () Установлены различия во времени и выраженности данного явления при применении изотопов ^{125}I и ^{103}Pd . Временный подъем ПСА в случае применения источников ^{125}I появлялся в среднем на 19,5 месяце наблюдения, тогда как для ^{103}Pd характерно 16,3 месяца. При использовании ^{125}I временный подъем ПСА наблюдается почти в 2 раза чаще чем у ^{103}Pd , 32,7% против 16,7%, а его размах также более выражен в случае ^{125}I , 1,2 нг/мл против 0,7 нг/мл. () По аналогии с ^{103}Pd можно было бы предположить, что для ^{131}Cs , имеющего еще более короткий период полураспада, этот феномен должен иметь еще менее выраженный характер и проявляться в еще более ранние сроки, но исследование S.Beriwal и соавт., опровергло эту гипотезу: при среднем времени возникновения 12,5 месяцев с частотой 29,7%, его выраженность была сравнима с таковой для ^{125}I . () Эти данные подтверждаются и другими работами. () В нашем наблюдении временный подъем ПСА не был зарегистрирован. Показатель ПСА зафиксировался на уровне менее 1 нг/мл к концу первого года наблюдения.

Заключение

Брахитерапия источниками ^{131}Cs видится нами как очень перспективное направление, в особенности с учетом современного тренда на использование перманентной брахитерапии как элемента сочетанного лучевого лечения у больных раком предстательной железы высокого и промежуточного риска прогрессирования. Имплантация характеризуется низким уровнем побочных реакций и осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и позволяет поддерживать высокое качество жизни больных и их раннюю реабилитацию. ■

Зырянов А.В. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Онкологии ГБОУ ВПО ТюмГМУ, руководитель Областного урологического центра, **Ощепков В.Н.** - к.м.н., руководитель радиотерапевтической службы ГАУЗ ТО "МКМЦ "Медицинский город" г. Тюмень, **Пономарев А.В.** - заведующий отделением онкоурологии областного урологического центра, ОАО МСЧ Нефтяник, г. Тюмень, Автор, ответственный за переписку: **Пономарев А.В.** 625000, г. Тюмень, ул. Шиллера, 12, тел. 89221183319, E-mail: ponomarevkb@gmail.com

Литература:

1. Rajagopalan M.S., Beriwal S., Smith R.P. et al. Six-Year Biochemical Outcome in Patients Treated with Cs-131 Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer./Brachytherapy 2014; V.13, suppl. 1, p. 38.
2. Rajagopalan M.S., Beriwal S., Smith R.P. et al Five-Year Biochemical Outcome in Patients Treated with ^{131}Cs Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer./Brachytherapy 2013; V. 12, Suppl.1, p. 66.
3. Moran B.J., Braccioforte M.H., PSA Outcomes in a Single Institution, Prospective Randomized $^{131}\text{Cs}/^{125}\text{I}$ Permanent Prostate Brachytherapy Trial./ Brachytherapy 2014; V.13, Suppl.1 pp.34-35.
4. Bice W.S., Prestidge B.R., Kurtzman S.M., et al. Recommendations for permanent prostate brachytherapy with (^{131}Cs): a consensus report from the Cesium Advisory Group./Brachytherapy. 2008; V.7, N.4, pp. 290-6.
5. Buyyounouski M.K., Davis B.J., Prestidge B.R. et al A survey of current clinical practice in permanent and temporary prostate brachytherapy: 2010 update./ Brachytherapy. 2012; V.11, N.4, pp. 299-305.
6. Jones A., Treas J., Danella J. et al, IPSS trends for Cs-131 permanent prostate brachytherapy./Brachytherapy 2009; V.7, Suppl.1 p.194.
7. Amit B. Shah A.B., Shah A.A., Gregory A. Fortier G.A. A Comparison of AUA Symptom Scores following Permanent Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy with Iodine-125 and Cesium-131./Brachytherapy 2013; V.12, Suppl.1, p. 64-65.
8. Moran B.J., Braccioforte M.H. One-year results of ^{125}I vs. ^{131}Cs prospective randomized trial on urinary function following prostate brachytherapy./ Brachytherapy 2009; V.8, Suppl.1 pp. 109-10.
9. Jacobs B.L., Smith R.P., Beriwal S. et al, Acute lower urinary tract symptoms after prostate brachytherapy with cesium-131./Urology. 2010; V.76, N5, pp.1143-7.
10. Jacobs B.L., Gibbons E.P., Smith R.P. et al, Acute bowel morbidity after prostate brachytherapy with cesium-131./Brachytherapy. 2011; V.10, N.1, pp.51-6.
11. Kovtun K.A., Wolfsberger L., Niedermayr T. et al Dosimetric quality and evolution of edema after low-dose-rate brachytherapy for small prostates: implications for the use of newer isotopes./ Brachytherapy, 2014, Vol. 13, N. 2, pp. 152-6.
12. Jones A., Treas J., Yavoich B. et al Dosimetric differences between intraoperative and postoperative plans using Cs-131 in transrectal ultrasound-guided brachytherapy for prostatic carcinoma./ Med. Dosim., 2014. V. 39, N. 4, pp. 286-91.
13. Kehwar T.S., Jones H.A., Huq M.S. et al Edema-induced changes in tumor cell surviving fraction and tumor control probability in ^{131}Cs permanent prostate brachytherapy implant patients./J. Appl. Clin. Med. Phys., 2013, V. 14, N.1, p.3862.
14. Tomaszewski J.J1, Smaldone M.C., Makaroun S. et al, Cesium 131 versus iodine 125 implants for prostate cancer: evaluation of early PSA response./Can J Urol. 2010; V.17, N. 5, pp. 5360-4.

15. Cheung A.K., Chen M.H., Moran B.J. et al. The use of supplemental external beam radiotherapy in men with low-risk prostate cancer undergoing brachytherapy before and after the 1999 American Brachytherapy Society Guideline statement./Brachytherapy. 2010; V.9, N.2, pp.145-50.
16. Smith R.P., Jones H.A., Beriwal S. et al. Predictors of urinary morbidity in Cs-131 prostate brachytherapy implants./Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; V.81, N.3, pp.745-50.
17. Caloglu M., Ciezki J. Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: Review of a confusing phenomenon./Urology 2009; V.74, N.6, pp.1183-90.
18. Cavanagh W., Blasko J.C., Grimm P.D., et al. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer./Semin Urol Oncol 2000; V.18, N.2, pp.160-5.
19. Das P., Chen M.H., Valentine K., et al. Using the magnitude of PSA bounce after MRI-guided prostate brachytherapy to distinguish recurrence, benign precipitating factors, and idiopathic bounce./Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; V.54, N.3, pp.698-702.
20. Ciezki J.P., Reddy C.A., Garcia J., et al. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time./Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; V.64, N.2, pp.512-7.
21. Toledano A., Chauveinc L., Flam T., et al. PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure: A study of 295 patients with a minimum 3-year follow up./Brachytherapy 2006; V.5 N.2, pp.122-6.
22. Bostancic C., Merrick G.S., Butler W.M., et al. Isotope and patient age predict for PSA spikes after permanent prostate brachytherapy./Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; V.68, N.5, pp.1431-7. Epub 2007 Jun 4.
23. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E. et al. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy./Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; V.54, N.2, pp.450-6.
24. Beriwal S., Smith R.P., Houser C., et al. Prostate-specific antigen spikes with ¹³¹Cs brachytherapy. Is there a difference with other radioisotopes?/Brachytherapy 2012; V.11, N.6, pp.457-9.
25. Prestidge B.R., Bice W.S., Furman R.F. et al. Evidence of a urinary flare and a prostate-specific antigen bounce in a multi-institutional ¹³¹Cs monotherapy trial./Brachytherapy. 2009; V.8, Suppl.1, p.174.