

文章编号: 1001-098X(2002)03-0101-04

放射性粒子近距离治疗前列腺癌: 临床篇

王俊杰

摘要: 放射性粒子种植治疗前列腺癌是近20年发展起来的新技术, 尤其是近5年, 由于超声或CT引导介入, 计算机三维治疗计划系统指导, 使这一技术具有疗效高、创伤小、并发症发病率低等优势, 临床应用发展十分迅猛。

关键词: 放射性粒子; 近距离治疗; 前列腺癌

中图分类号: R817.5, R737.25 **文献标识码:** A

Radioactive seed implantation treatment for prostate carcinoma

WANG Jun-jie

(Department of Radiation Oncology, Peking University 3rd Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: There are total 20 years for radioactive seed implantation treatment for prostate carcinoma, especially recent 5 years. Ultrasound or CT guidance plus computer treatment planning system make the seed implantation become more effective, minidamage and low risk of complications, it become more and more popular in clinical treatment for cancer patients.

Key words: radioactive seed; brachytherapy; prostate carcinoma

1972年, Whitmore WF Jr等人首次描述了耻骨后放射性粒子种植治疗前列腺癌, 奠定了今天前列腺癌近距离治疗的基础。几个中心比较了相同分期和相同分级前列腺癌¹²⁵I粒子种植治疗与外放疗疗效, 如果粒子种植治疗的质量能够得到保证($\geq 140\text{Gy}$, 匹配周边剂量), 患者分期为A或B期, 组织学为中到高分化者, 则局部控制率与外放疗一样, 两种方法均显示了很好的疗效^[1-3]。Hilaris R等^[4]发现, 对于那些不适于手术的患者粒子治疗后10年生存率为70%, 总的生存率与手术相当, 与同时代外放疗情况相似。然而, 随着肿瘤分期和分级的升高, 耻骨后种植治疗的局部控制率随之下降。徒手耻骨后开放插植治疗, 剂量分布的均匀性很难保证。

评价一种治疗手段的优劣应包括如下四个方面: (1)局部控制率; (2)疾病特异生存率; (3)治疗后针吸活检结果; (4)前列腺特异抗原(PSA)生物化

学无进展生存率。耻骨后种植治疗, 大多数结论来源于直肠指检的局部控制率, 缺少疾病特异生存率和PSA结果。

1 放射性粒子近距离治疗前列腺癌的临床应用

1.1 近代粒子种植治疗结果

近代放射性粒子治疗的进步受益于CT和经直肠超声(TRUS)引导下经会阴种植粒子技术的出现。CT和TRUS保证了粒子治疗剂量分布的相对均匀性, 计算机治疗计划系统的出现保证了靶区剂量分布更均匀。描述¹²⁵I粒子种植治疗的剂量为匹配周边剂量(matched peripheral dose, MPD), ¹²⁵I粒子的MPD为140Gy, ¹⁰³Pd为115Gy。疗效判定一般需要随访10年, 治疗结果以PSA无进展生存率和局部控制率表示。在有些中心, 粒子治疗后利用针吸活检进行局部控制率评估, 但针吸活检阳性结果的预后存在争议, 因为放射损伤在细胞内蓄积, 需要分裂一到二次后才发生细胞死亡, 细胞死亡后需要1年方能变得十分明显, 所以12个月或少于12个月时, 针吸活检的阳性结果往往有偏差。因此, 粒子治疗18~24个月后进行针吸活检比较合适。

收稿日期: 2002-03-09

作者简介: 王俊杰(1964-), 男, 内蒙古人, 北京大学第三医院肿瘤治疗中心(北京, 100034)副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事放射性粒子种植治疗肿瘤和大剂量照射对血管平滑肌细胞抑制作用机制的研究。

审校者: 北京大学第一医院肿瘤治疗中心 申文江

利用 PSA 监视治疗后患者的病情是必要的,因为它可以发现早期失败。关于放疗后 PSA 指标,目前有许多不同的提法,有些作者以 PSA < 4.0 为标准,有人则以 PSA < 1.0 为标准,究竟哪种是最特异的,目前尚不能明确。

1.2 单纯粒子种植治疗结果

到目前为止,还没有粒子种植治疗前瞻性研究的报道,所有的报道都是单一研究单位的回顾性分析^[4,5]。现代粒子种植治疗的局部控制率主要取决于

诊断时的分期和随访时间。由于不同的治疗中心对局部控制的定义不同和随访时间的差异,所以结果也无法进行比较。大多数研究基于放射性核素初始剂量率的考虑,利用 ¹²⁵I 粒子治疗低 Gleason 分级的肿瘤,¹⁰³Pd 治疗高 Gleason 分级肿瘤,结果 2~5 年的局部控制率为 83%~100%,略高于外放疗结果。

根据治疗前 PSA 水平和生物化学控制率评价预后,结果见表 1。早期前列腺癌粒子种植治疗疗效见表 2。

表 1 前列腺癌粒子种植治疗的参数

作者	病例数	中位随访(月)	平均 Gleason 分级	核素	种植剂量(Gy)	PSA 生物化学失败定义
Kaye	45	26	—	¹²⁵ I	160	> 4ng/mL
Stokes	142	30	≤7	¹²⁵ I	160	—
Beyer	489	35	5-6	¹²⁵ I	160	> 4ng/mL
Stock	83	18	5-6	¹²⁵ I	121	达最低点后 2 次升高
	14	18	7	¹⁰³ Pd	67	
Blasko	197	36	2-4	¹²⁵ I	160	2 次 PSA 连续升高或任何治疗后 > 4ng/mL
Wallner	96	36	5-7	¹²⁵ I	140-160	随访时 > 1ng/mL
Ragde	98	119	5-6	¹²⁵ I	160	> 0.5ng/mL
D'Amico	66	41	5-6	¹⁰³ Pd	115	PSA 3 次连续升高
Sharkey	434	28	5-6	¹⁰³ Pd	115	PSA 3 次连续升高

表 2 T1 和 T2 期前列腺癌粒子种植治疗结果

作者	病例数	开始 PSA 均值	平均随访(月)	核素	局部控制率(%)	无远处转移生存率(%)	PSA(年)
Priestle	480	7.3	35	¹²⁵ I	83	—	5 年 79% < 4
Blasko	197	7.0	36	¹²⁵ I	98	98	5 年 93%P-F*
Kaye	45	11.0	24	¹²⁵ I	—	—	2 年 98% < 4.0
Wallner	62	9.0	19	¹²⁵ I	95	95	2 年 83%P-F*
Blasko	97	8.6	37	¹⁰³ Pd	100	95	4 年 86% < 4.0
Grado	241	11.3	24	¹²⁵ I/ ¹⁰³ Pd	—	—	3 年 88% < 4.0
Stock	97	—	18	¹²⁵ I/ ¹⁰³ Pd	—	—	2 年 76%P-F*

*:P-F 为无进展

治疗后针吸活检资料目前仅限于少数几个报道。针吸过早可能细胞处于损伤阶段,而无法确定是否为活细胞,因此是不明确活检。这些不明确活

检通常在 1 年或更长的时间随访后变为阴性。大多数报道,针吸活检的阳性率在 0%~10% 之间(见表 3)。

表3 早期前列腺癌粒子种植治疗针吸活检结果

作者	病例数	治疗	阴性(%)	不确定(%)	阳性%
Blasko	53	¹⁰⁹ Pd	87	13	0
Kaye	41	¹²⁵ I	51	32	17
Prestidge	201	¹²⁵ I/ ¹⁰⁹ Pd	80	17	3
Blasko	57	XRT+ ¹⁰⁹ Pd	78	15	7
Kaye	20	XRT+ ¹²⁵ I	67	13	20
Stromberg	10	XRT+ ¹⁹² IrHDR	90	—	10

XRT:外放疗; HDR:高剂量率后装

1.3 前列腺癌外放疗加粒子种植治疗的结果

具有明显外侵危险的患者,单一治疗手段由于病变侵犯部位剂量偏低,往往造成较高的局部复发。粒子种植治疗之前给予外放疗可以杀灭微侵袭病灶。这些患者一般分期、分级和治疗前PSA水平均较高。目前,这一治疗方案的结果已有报道。外放疗加粒子治疗具有较高的PSA无进展生存率和无

病生存率(见表4)。Blasko JC等^[6]报道,随访5年的局部控制率为97%,PSA效应1.0。而针吸活检只有7%~20%为阳性。以上结果提示,粒子治疗似乎优于单纯外放疗,尤其是那些PSA为10~20之间的患者。Mate TP等^[7]报道,随访3年时,有84%患者PSA小于4.0

表4 早期前列腺癌中等剂量外放疗+粒子种植治疗结果

作者	病例数	初始 PSA	分期	治疗	随访(月)	局部控制率	PSA 随访结果
Blasko	57	13.5	T1~T3	XRT+ ¹⁰⁹ Pd	35	97%	5年,64% < 4.0
Kaye	31	12.6	T1~T2	XRT+ ¹²⁵ I	29	—	2年,90% < 4.0
Mate	99	13.9	T1~T3	XRT+ ¹⁹² Ir	28	—	3年,84% < 4.0
Stromberg	33	15.4	T2b~T3	XRT+ ¹⁹² Ir	13	—	1年,92% < 4.0

2 放射性粒子种植治疗的并发症

放射性粒子种植治疗后的急性并发症可持续到12个月。目前的资料显示,粒子治疗后几周几个月,尿道阻塞和尿道刺激症状加重,恶心、尿频、尿急和排尿困难非常常见,但持续时间短暂,大多数症状为轻到中度,可以通过药物治疗有效缓解。粒子种植治疗的严重并发症包括直肠溃疡、瘘、尿道坏死和尿失禁,其发病率低于外科手术。Wallner K等^[8]的临床研究没有发现尿失禁,有10%泌尿生殖系症状需要进行TURP(经尿道切除术);2年直肠溃疡实际发生率为10%,后来的治疗下降到2%。Priestige BR等^[9]报道总的尿失禁危险为1%~6%。患者选择比较重要。Blasko JC等^[10]报道,19%患者发展为泌尿生殖系并发症,包括尿道溃疡、尿失禁、膀胱炎、尿道炎、尿道狭窄或出血。尿失禁和尿道表浅坏死与既往TURP有关,既往行TURP的患者,

尿失禁概率为12%,尿道炎的发病率为0.4%,直肠炎的发病率为2%~12%;既往无TURP的患者,粒子治疗后无尿失禁,只有0.4%发展成为尿道表浅坏死。阳痿的发生率并不明确,各中心报道也不一致,缺少治疗前比较的资料(表5)。在Nori D等^[11]的研究中,主要为I~II级者排尿困难,III级者急性并发症只有4%,晚期并发症为2%,没有IV级并发症,胃肠道反应轻微,只有1例出现II级急性并发症;2例患者出现II级晚期反应,包括直肠刺激和直肠炎。

前列腺体积是另一个影响并发症概率的因素。因为患者接受前列腺癌粒子种植治疗通常包括整个腺体,大体积需要较高活度,这样可导致并发症发生率升高。这只是理论上的推测,实际工作中并没有发现他们之间有明确的相关关系。

当外照射与粒子治疗联合时,直肠前壁受量较高,幸运的是,直肠炎的发病率只有轻度升高。

外放疗与粒子治疗联合时,应先行外放疗。但

表5 经会阴粒子种植治疗早期前列腺癌的并发症

作者	治疗	尿失禁 (%)	阳痿 (%)	直肠炎 (%)	尿道梗阻 (%)	尿道炎 (%)
Priestly	¹²⁵ I	1	—	1	—	4
Blasko	¹²⁵ I	TURP 17	(年龄 >70)50	2	7	7
		Non-TURP 0	(年龄 <70)15			
Wallner	¹²⁵ I	0	19	12	0	—
Blasko	XRT+ ¹²⁵ I	TURP 13	(年龄 >70)50	6	4	4
		Non-TURP 0	(年龄 <70)15			
Kaye	¹²⁵ I+XRT	TURP 11	25	9	5	1
		Non-TURP 1				
Dattoli	XRT+ ¹⁰⁹ Pd	1	23	—	7	—
Mate	XRT+ ¹⁹² Ir	0	—	—	2	—

是,也有人报道认为先行粒子治疗后加外放疗的并发症发病率较高。

前列腺癌粒子种植治疗的主要优势是保护性生活能力,明显高于手术或单纯外放疗。Johns Hopkins大学^[12]利用神经保护性手术治疗前列腺癌,性生活能力可达68%,但这一技术只适于低危组(good risk)患者,这组患者若行单纯近距离治疗,有80%~85%可保留性生活能力。中危组患者不适合神经保护手术,需行外放疗加粒子治疗,70%可保留性生活能力。外放疗配合粒子治疗可获得很好的剂量提升,并发症的发生率也不高。

3 展望

前列腺癌粒子种植治疗的优势在以下两个领域:(1)对于早期局限性患者,永久粒子治疗单一效价比高、门诊治疗低并发症,治愈率与外放疗或根治术相当;(2)对于晚期患者,粒子治疗配合外放疗可获得剂量的提升。目前认为,前列腺癌永久粒子种植治疗作为惟一最有效治疗手段为时尚早,而且在晚期应用合适,需要进一步研究明确。

参考文献:

- [1] Vicini FA, Horwitz EM, Gonzalez J, et al. Treatment options for localized prostate cancer based upon pretreatment prostate specific antigen levels[J]. J Urol, 1997, 158: 319-325.
- [2] Vicini FA, Horwitz EM, Kini VR, et al. Radiotherapy options for localized prostate cancer based upon pretreatment serum prostate specific antigen levels and biochemical control: A comprehensive review of the literature[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40:1101-1110.
- [3] Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, et al. Assessing the variability of outcome for patients treated with localized prostate irradiation using different definitions of biochemical control [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36: 565-575.
- [4] Hilaris RS. Brachytherapy in cancer of the prostate: an historical perspective[J]. Semin Surg Oncol, 1997, 13: 399-405.
- [5] Vicini FA, Kini VR, Edmundson G, et al. A comprehensive review of prostate cancer brachytherapy: defining an optimal technique[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44: 483-491.
- [6] Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, et al. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125-iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma[J]. J Urol, 1995, 154: 1096-1099.
- [7] Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, et al. High dose-rate afterloading 192-iridium prostate brachytherapy: Feasibility report [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 41: 525-533.
- [8] Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma[J]. J Clin Oncol, 1996, 14: 449-453.
- [9] Prestige BR, Bice WS, Kiefer EJ, et al. Timing of computered tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40: 1111-1115.
- [10] Blasko JC, Rudge H, Grim PD. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complication[J]. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1991, 137: 113-118.
- [11] Nori D, Moni FJ. Current issues in techniques of prostate brachytherapy[J]. Semin Surg Oncol, 1997, 13: 444-453.
- [12] Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1997 [J]. CA J Clin, 1997, 47: 5-27.