

前列腺癌放射治疗进展

熊正平 张阳德 黄芳 梁赵玉 杨树仁

【摘要】 现代计算机技术推动医学影像技术高速发展, 高水平的图像技术又推动放射治疗计划系统进入到更复杂、更高水平。放射治疗计划的设计由原来的二维图像和人工计算发展到了 X 射线图像和复杂的计算机运算。在治疗过程中, 由于肿瘤代谢、抗原的差别, 已经考虑到其与正常组织不同的生物学变量, 使执行治疗计划时更加精确, 如摆位误差、器官运动等已被全面系统地考虑, 故又称四维放射治疗。

【关键词】 前列腺肿瘤; 放射疗法, 计算机辅助; 磁共振成像

【中图分类号】 R730.55 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)01-0058-03

Advances in radiation therapy for prostate cancer

XIONG Zheng-ping^{1,2}, ZHANG Yang-de², HUANG Fang³, LIANG Zhao-yu¹, YANG Shu-ren⁴
(1.Department of Radiology, Hunan Tumor Hospital, Changsha 410013, China; 2.National Hepatobiliary and Enteric Surgery Research Center, Changsha 410008, China; 3.Department of Infection, Third Hospital of Xiangya, Changsha 410013, China; 4.Department of Radiology, Second Hospital of Xiangya, Changsha 410011, China)

【Abstract】 Modern advances in computers have fueled advances in imaging technologies. The improvements in imaging have in turn allowed a higher level of complexity to be incorporated into radiotherapy treatment planning systems. As a result of these changes, the delivery of radiotherapy evolved from therapy designed based primarily on plain (two dimensional) X-ray images and hand calculations to three-dimensional X-ray based images incorporating increasingly complex computer algorithms. More recently, biologic variables based on differences between tumor metabolism, tumor antigens, and normal tissues have been incorporated into the treatment process. In addition, greater awareness of the challenges to the accuracy of the treatment planning process, such as problems with set-error and organ movement, have begun to be systematically addressed, ushering in an era of so-called four-dimensional radiotherapy.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Radiotherapy, computer-assisted; Magnetic resonance imaging

放射治疗的策略是用最小的牺牲获得最大可能的治愈。在理论上, 最简单的方法是增加放射治疗的治疗比; 在每一次分割治疗中, 对所有癌细胞用足够的照射剂量, 而对周围正常组织尽可能减少分布。随着 CT、MRI 或磁共振波谱分析、超声、PET 等技术的进步, 进一步增强了确定肿瘤的能力, 而过去尽管知道靶的位置是可以运动和高度变化的, 却没有能力对这些运动误差进行补偿。对于不同位置的癌变可以采用不同的特定技术。在治疗

前列腺癌时, 要求有一套特殊的治疗方案来处理器官运动和摆位误差问题。

1 调强放射治疗 (intensity modulated radiotherapy, IMRT)

基于 CT 图像的三维放疗计划考虑了轴面解剖和复杂组织轮廓, 如颈和肩的烧瓶样外形, 使放疗计划有了重要进展。尽管三维计划允许对不规则外形作精确的剂量计算, 仍然局限于所能做到的。IMRT 则允许调整每束放射线的强度, 故每个照射野可能有一个或多个高剂量区, 同样该照射野内有许多低剂量区, 这样能对靶区剂量分布更好地控制。

尽管治疗计划设定的辐射剂量可以精确至数毫米之内, 但是仍无法确定微小病灶, 治疗水平仍然

作者单位: 1. 410013 长沙, 湖南省肿瘤医院放射科(熊正平, 梁赵玉); 2. 410008 长沙, 卫生部肝胆肠外科研究中心(熊正平, 张阳德); 3. 410013 长沙, 中南大学湘雅三医院感染科(黄芳); 4. 410011 长沙, 中南大学湘雅二医院放射科(杨树仁)

通讯作者: 熊正平(E-mail: xiongzhenping126@126.com)

受到限制。在 IMRT 中也受限于病灶定位, 在 15~30 min 内患者保持不动很困难, 随意自主的移动和内脏的移动(如呼吸、消化运动等)将导致患者和肿瘤位置变化; 治疗过程中, 患者体质量可能会减轻, 进而改变他们的几何学形态和剂量率^[1,2]。为此, 下一个研究方向是解决这些运动影响, 其称为四维适形放射治疗(conformal radiotherapy, CRT)。

Pouliot 等^[3]近来已开发出兆伏锥形束 CT 用于临床。基于患者实时解剖形态及实际的每日输送剂量进行的兆伏锥形束 CT 重建, 考虑的是每日实际给予的剂量而不是计划的剂量来对方量和传递剂量进行调整。

2 前列腺癌放射治疗进展

因不育症的风险很低而使越来越多的局灶性前列腺癌患者选择放射治疗。对未转移的前列腺癌患者而言, 年龄不是决定放疗及其胃肠并发症和预后的独立因素^[4]。Kupelian 等^[5]报道, 放疗的远期毒副反应是直肠并发症, 大量资料统计表明, 采用较高外照射剂量(大于 72 Gy)或内照射, 保持 5 年无病生存率与积极的前列腺切除术是相似的。尽管这些资料是从非随机性研究中得出的, 他们认为在治疗后前 5 年癌症的控制率不可能有较大的区别。而且, 没有证据说明任何一种放疗方式比前列腺切除术后有更多迟发性失控。

与常规治疗相比, 尽管三维 CRT 剂量较高, 但多中心 I~II 期研究证实, 辐射诱导的胃肠并发症在各种剂量水平比预计的要低^[6]。应该注意的是, 如果三维放疗技术没有剂量补偿, 迟发并发症的风险可能升高。外照射放疗剂量要求超过 70 Gy, 才能获得最好的结果, 但最优化的剂量仍需进一步确定。

尽管没有前瞻性随机对照, 临床研究认为, 与三维 CRT 相比, IMRT 能减少并发症, 减少死亡率。在对超过 722 例患者(剂量超过 81 Gy)进行分析, 平均随访 24 个月, 仅 4.5% 的患者产生急性 2 级直肠毒性, 没有产生 3 级或更严重的毒性^[7]。尽管 IMRT 对辐射剂量分布明显改进, 该技术的应用仍受到由器官移动和每日患者位置的误差, 潜在地增加了治疗误差。四维放疗则考虑到靶体积形态和(或)靶位置随时间变化而产生的影响。

2.1 影像介导的四维放射治疗

合理实施前列腺癌放射治疗的最新进展包括 3

个关键步骤: ① 选择正确的靶(如: 前列腺癌仅仅针对前列腺和盆腔淋巴结); ② 靶必须能被成像工具(通常是 CT)精确地定位, 以致于能通过人工或计算机(逆向计划)决定合适的照射野和光束的权重; ③ 强有力的质量保证体系来保证每日设定的参数、位置正确, 严格限制靶的移动。

2.2 确定放射治疗的正确靶体积

小盆腔放疗[治疗野通常设计为野的上界为骶, 骶关节下缘, 典型测量值为(10~11 cm)×11 cm]代替全骨盆放疗是不够的。小盆腔治疗相关疾病的发生危险性要大于全骨盆治疗, 而对前列腺治疗在统计学上没有区别; 小盆腔放疗也仅仅比只作前列腺放疗者有较高发生相关胃肠并发症的风险, 而与全骨盆放疗没有统计学区别^[8]。决定盆腔淋巴结需要治疗后, 主要的问题是确定淋巴结的具体位置。标准的方法是简单地应用骨性标志、骨盆 X 射线摄片或 CT 来设计治疗野, 包括相关的淋巴、血管引流的站点。与单纯治疗前列腺癌相比, 应用大野治疗, 相关的胃肠和泌尿等并发症会较高, 一些能避免小肠、膀胱受照射并能高度选择性作用于结节性区域的放射治疗技术能提供治疗上的好处。许多成像工具已经用于确定淋巴结靶体积, 包括 ¹¹¹In 标记的前列腺特异性膜抗原为基础的成像技术和静脉注射亲淋巴结超顺磁性氧化铁纳米粒子后的高分辨率 MRI^[9,10]。

2.3 精确地确定前列腺和前列腺内疾病

尽管 CT 是确定前列腺用于外照射放疗的标准成像方法之一, 但 CT 结果存在显著的观察者之间的变异, 而 MRI 则更精确些^[11]。通过最小限度地减少直肠、膀胱、输尿管以及肌肉的辐射剂量, 可减少死亡率。精确地确定包含有肿瘤的前列腺内部区域在理论上能帮助指导治疗, 因为那些区域极可能是放疗后再发区。研究表明, MRI 及磁共振波谱分析在评价放疗效果有重要作用, 而且能为比较外照射和内照射的临床试验提供早期终点^[12]。

2.4 前列腺癌 IMRT 计划

7 野 IMRT 计划能够使前列腺内小肿瘤范围达到 90 Gy 剂量, 前列腺高度适形放疗剂量为 76 Gy, 剂量分布存在锐利的剂量梯度。90 Gy 等剂量线能包括前列腺的主要区域, 75.6Gy 等剂量线则包括整个前列腺, 而膀胱和直肠已避开。Ganswindt 等^[13]研究认为, 前列腺癌的根治剂量为 70~72 Gy。

精确定义前列腺后,摆位的误差和器官的运动是限制实施精确放疗的最大挑战。每周用X射线摄片来监测位置是可行的。这就意味着用20%的样本作为标准来反映80%其他样本的精确度(如:5 d中的1 d)。不幸的是,如果摆位不正,每周一次的拍片所校正的可能是偏畸的样本,很难代表摆位平均的准确度。而且,治疗前拍片不能对器官运动作校正。

2.5 四维影像引导调强放疗减少毒副作用

近年来许多研究证实:采用在线成像方法能够为局灶性前列腺癌提高治疗的精确度^[14]。Pouliot等^[15]研究证实,将金标记粒子植入前列腺内,应用电子成像设备进行每日监控,能够提供精确导引,治疗局限在2 mm以内。如果设置正确,植入的粒子不会明显移动。由于应用皮肤标记存在不一致性,对高危险度的患者,前列腺内标记对于避免摆位误差进行精确治疗是特别关键的。

Niehoff等^[16]报道,采用外照射联合内照射调强可治疗前列腺癌术后复发。

3 放射治疗对生育的影响

Michalski等^[17]认为,较之积极的前列腺切除术,采用放疗对保留性功能要好些。辐射诱导睾丸不育与接受的辐射剂量有关。对动物研究以及采用三维CRT和内放疗患者进行有限的前瞻性资料及回顾性分析认为,如果在放疗中睾丸能够避免受辐射,则可显著减少不育的危险。将来由于高比例的前列腺癌治愈率(大于75%),放射治疗将会更加强调整保留生育能力,IMRT则能用来减少睾丸辐射剂量。

参 考 文 献

- Barker JL Jr, Garden AS, Ang KK, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head and neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(4): 960-970.
- Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2): 355-362.
- Pouliot J, Bani-Hashemi A, Chen J, et al. Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2): 238-241.
- Jani AB, Parikh SD, Vijayakumar S, et al. Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer. *Urology*, 2005, 65(6): 1157-1162.
- Kupelian PA, Potters aL, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72GY, external beam radiotherapy 72GY, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(1): 25-33.
- Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(3): 706-713.
- Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(5): 1111-1116.
- Ashman JB, Zelevsky MJ, Hunt MS, et al. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(3): 765-771.
- Jani AB, Blend MJ, Hamilton R, et al. Radioimmunosciintigraphy for postprostatectomy radiotherapy: analysis of toxicity and biochemical control. *J Nucl Med*, 2004, 45(8): 1315-1322.
- Schettino CJ, Kramer EL, Noz ME, et al. Impact of fusion of indium-111 capromab pentetide volume data sets with those from MRI or CT in patients with recurrent prostate cancer. *AJR*, 2004, 183(2): 519-524.
- Jackson AS, Parker CC, Norman AR, et al. Tumor staging using magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: relationship to biochemical outcome after neo-adjuvant androgen deprivation and radical radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005, 17(3): 167-171.
- Pickett B, Ten Haken RK, Kurhanewicz J, et al. Time to metabolic atrophy after permanent prostate seed implantation based on magnetic resonance spectroscopic imaging. *Int J Radit Oncol Biol Phys*, 2004, 59(3): 665-673.
- Ganswindt U, Paulsen F, Anastasiadis AG, et al. 70 Gy or more: which dose for which prostate cancer?. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(7): 407-419.
- Langen KM, Pouliot J, Anezinos C, et al. Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(3): 635-644.
- Pouliot J, Aubin M, Langen KM, et al. (Non)-migration of radiopaque markers used for on-line localization of the prostate with an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(3): 862-866.
- Niehoff P, Loch T, Numberg N, et al. Feasibility and preliminary outcome of salvage combined HDR brachytherapy and external beam radiotherapy (EBRT) for local recurrences after radical prostatectomy. *Brachytherapy*, 2005, 4(2): 141-145.
- Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1): 192-198.