

放射性粒子种植治疗前列腺癌(基础篇)

王俊杰

北京大学第三医院肿瘤治疗中心放射治疗科

中图分类号: R817.8, R737.25文献标识: A文章编号: 1009-6604(2002)02-0082-03

【摘要】放射性粒子永久种植治疗(seed permanet implantation)前列腺癌是近年来国外涌现出的新技术,是在超声引导下,通过计算机指导将放射性微粒经会阴部位穿刺直接种植到前列腺内,通过放射性核素持续释放射线,达到杀伤肿瘤细胞的目的。该技术具有伤小、造价低廉、疗效肯定和并发症(如阳痿等)明显低于外科手术或外放疗,显示了广阔的发展前景。

一、早期放射性粒子种植治疗前列腺癌

1901 年 Pierre Curie 发明了能够埋入组织内带有包壳的同位素。1909 年 Pasteau 和 Degrais^[1]利用导管将带有包壳的镭置入到前列腺尿道,完成了第一例近距离治疗前列腺癌。1915 年 Barringer 在美国纽约纪念医院肿瘤中心完成了第一例镭针插植治疗前列腺癌。1931 年瑞典的 Forssell 提出了近距离治疗的技术。Quimby 提出了剂量一有格计算方法,而后曼彻思特的 Paterson 和 Parker 医生将这一算法则进一步完善。1952 年 Flocks^[2]在美国 Iowa 州立大学首先创了术中组织间注射胶体金粒子溶液治疗前列腺癌。

七十年代,美国纽约纪念医院的 Whitmore 开创了经耻骨与组织间¹²⁵I 粒子种植治疗前列腺癌的先河,奠定了今天前列腺癌种植治疗的基础^[3]。

永久粒子种植治疗局限性的肿瘤较外放疗有如下优势(1)剂量分布更适形于肿瘤的形状和大小(2)随着同位素的衰变,肿瘤照射时间延长,接受较高剂量照射,而周围正常组织损伤较少(3)粒子种植治疗减少了患者和操作人员的治疗时间。由于理论上的优势,在其后的(15~20)年间,前列腺癌耻骨后¹²⁵I 粒子种植治疗配合盆腔淋巴结清扫术变得十分流行。但是永久粒子种植治疗也有局限性(1)患者需要住院(2)一个标准的剖腹术需要移动前列腺(3)手术本身具有内在的引起并发症的危险(4)植入手术仍有一定的盲目性,剂量和植入针的插植是根据简单的触诊和大致的估计,均匀种植粒子在技术上仍有相当的难度,明显的低剂量区和高剂量区时有发生。由于没有精确的三维治疗前计划系统和图像处理技术,因此,合理评价粒子种植治疗的质量是不可能的。正如 Blasko 所言,评价耻骨后¹²⁵I 粒子种植治疗的疗效,很明显由于术中计划、种植操作等技术上的困难和不适当的照射,加之缺少技术上的可比性研究,限制了当时获得任何有意义的结论。

二、放射性粒子种植治疗前列腺癌的再度回归

60 年代末期,¹²⁵I 在美国纪念医院肿瘤治疗中心研制成功,并应用到临床治疗 B 期和 C 期前列腺癌^[4]。1970 年~1985 年,美国纪念医院 1013 例前列腺癌患者接受了¹²⁵I 粒子种植治疗和盆腔淋巴结清扫术。当时种植粒子数量和空间分布的计划具有相当的局限性,其根据是依靠平均尺寸系统的列解图法(nomogram),计算出得出匹配周边剂量(matched periperal dose,MPD)。MPD 的定义为一个与数学椭圆体积极相匹配的体积计算剂量。为了减少直肠的损伤,植入针在粒子种植之前退出 1cm。这种开放的耻骨后近距离治疗操作非常烦琐,需要非常熟练的技术人员方能保证植入针插植的位置相对精确。

根据经验建立起的¹²⁵I 肿瘤最佳照射剂量是(140~160)Gy,对于(3.0~4.0)cm 或更小的靶体积很容易达到这一剂量。而对于较大的靶体积,为了获得满意的 MPD,需要提高种植粒子的活性。对于高分级肿瘤,初始剂量率为(8~10)Gy/h,总剂量为 160Gy 方可达到理想疗效。

1978 年改进的盆腔淋巴结切除术取代了传统的盆腔淋巴结清扫术,在没有影响淋巴结分期的基础上,大大的降低了术后的并发症。经验证明,淋巴结转移不但预示全身播散的倾向,而且预示肿瘤不可能完全被射线包括,因为放疗只是局部区域治疗手段。¹²⁵I 粒子种植治疗的结果显示没有严重的并发症,所有的直肠和尿道并发症均可自行消失。90% 患者维系了性生活能力。B 期和 C 期肿瘤,淋巴阴性,MPD140Gy 粒子种植治疗后,15 年总的局部无病生存率为 60%,与根治术或外放疗的疗效相似^[5,6]。

80 年代后期,粒子永久种植治疗出现了新的技术,如经直肠超声技术、经会阴模板引导系统、图像分析技术和新的放射性核素等。

Puthawala 等^[7]首创了耻骨后经会阴模板引导铈针短暂插植治疗。Martinez 等^[8]提出外放疗与多点会阴部施源器结合治疗局部晚期前列腺癌。1983 年 Holm 等^[9]提出了超声引导下经会阴¹²⁵I 粒子种植治疗前列腺癌。90 年代中期,适应症选择标准提高、计算机治疗计划系统、术后分析系统和新的放射性核素的出现,使这一技术得以进一步发展和完善。

三、放射性粒子种植治疗前列腺癌临床应用

放射性粒子种植治疗包括短暂和永久种植治疗两种。表 1 比较了短暂和永久粒子治疗前列腺癌的各自特点。

表 1 短暂和永久粒子治疗前列腺癌比较

	短暂高剂量	短暂低剂量	永久
同位素	¹⁹² Ir	¹⁹² Ir	¹²⁵ I Pd
治疗前计划	是	是	是
施源器数目	单个	多个	单个
住院	必须	可能需要	不需要
剂量最佳	不易调整	针植入后可进行几何学调整	粒子位置可调整,种植后不可调整
安全防护	主要问题	不主要	不主要
资料来源	T2b-T3	T2b-T3	T1c-T3
外放疗	必须	必须	早期不需要

(一)患者选择标准

对于高分期和分化较差的早期前列腺癌,统计学研究发现粒子治疗后具有较高的局部复发率,B2 期肿瘤¹²⁵I 治疗后有较高的并发症发病率^[10]。但是,对于较高分期的前列腺癌,外放疗与粒子治疗具有相似的生存率。Stone 等^[11]建议在向前列腺癌患者推荐粒子治疗是唯一治疗措施之前,应该进行更严格的分期,包括精囊穿刺和腹腔镜淋巴结切除术。

临床上局限性前列腺癌往往有很多的预后变异因素。一般认为,患者预后较好的因素包括:代分期(T1c-T2a),PSA 小于 10ng/ml、Gleason 分级小于 5 和针吸证明病变为局限性。

Bastacky 等^[12]对 302 例 B 期前列腺癌患者进行了针吸活检与根治术诊断相关性研究,大多数患者 Gleason 分级小于 7,结果发现针吸活检总的精确性只有 49%,特异性为 96%。如果侵犯范围为 0.1mm 以上,特异性高达 99%。六点活检发现肿瘤位于前列腺底部时,神经血管束和精囊受侵犯危险性增高。

已知肿瘤体积与最后的病理分期和淋巴结受累情况具有明显的相关关系。随着系统检查和超声引导六点活检(每叶三点)的增加,发现针吸活检的阳性数与预后有相关关系。≥4 个针吸阳性的患者中,80% Gleason 分级≥7。Ackerman 等^[13]术后分析了 107 例临床 B 期的患者,结果 1 点针吸阳性的手术切缘阳性率为 15%,多点阳性时,手术切缘阳性为 47%。手术时发现 7 例患者淋巴阳性,4/7 例中有 5 点针吸阳性。

Loch 等^[14]检验了两侧针吸活检阳性的意义,65 例患者中有一半患者双侧有广泛侵犯,其余患者肿瘤主要位于一侧叶,偶尔在另一侧也可见到。双侧针吸活检阳性的患者,Gleason 分级较高,可能预后较差。

Nori 等^[15]研究发现,患者 PSA 小于 10ng/ml(生物化学 FFR 定义为 PSA 小于 1ng/ml,并且不升高),具有较好的预后。这一点同样适于 PSA 大于 10ng/ml,Gleason 分级≤5 的患者。根据他们的经验,将前列腺癌的危险因素分为三组(见表 2)。对于中等危险组患者,建议先

行外放疗 45Gy/25f ,后进行粒子种植治疗 $[^{125}\text{I}]$ 剂量为 10Gy $[^{103}\text{Pd}]$ 剂量为 8~9Gy。

表 2 影响前列腺癌粒子种植治疗的临床治理因素

危险因素	好	中等	差
PSA(ng/ml)	≤10	10~20	>20
分期	T1~T2a	T1~T2c	T3, PSA<20 任何期别, PSA>20
Gleason	≤5, 如果 PSA>10	>5	±
外周神经侵犯	没有	±	±
双侧针吸阳性	没有	±	±
底部 6 点针吸	没有 ±	±	
治疗建议	单纯粒子	外放疗 + 粒子建议进一步研究	

(二) 同位素的选择

1、 ^{198}Au
 ^{198}Au 是最早用于前列腺癌治疗的同位素。半衰期较短,为 2.7 天,最大能量为 1.2MV,不利因素为操作人员需要特殊防护。由于这一原因, ^{198}Au 治疗前列腺癌没有得到普及。

2、 ^{125}I
 ^{125}I 的半衰期为 60 天,光子能量为 27KV。最大优势是不需要特殊防护。但是由于其能最低,穿透距离较短,可引起治疗体积内部分区域不能接受足量照射。因此,临床治疗时非常需要精确种植粒子,确保剂量分布均匀。同时由于其初始剂量率较低,大约为 8~10cGy/h。因此,对于分化较快的肿瘤,其疗效需要进一步探讨。

3、 ^{103}Pd

^{103}Pd 半衰期为 17 天,光子能量为 21KV,初始剂量率为 20cGy/h。其治疗优势与 ^{125}I 相似,临床应用时易于防护和剂量局限。不利方面是剂量衰减过快。

4、 ^{169}Y

曾经有人建议利用 ^{169}Y 取代 ^{125}I 治疗前列腺癌。因为它的初始剂量率为 12.5cGy/h,光子能量为 93KV。与 ^{103}Pd 和 ^{125}I 相比, ^{169}Y 剂量分布更均匀,周围组织剂量受量更少。但是,它的不利因素为在 300KV 处有一个小的光子峰,这一点明显的影响了临床辐射防护的要求。由于 ^{169}Y 的高度特殊活性,人们希望将其研制成物理上非常小的、高度活性的粒子源,进而取代短暂治疗的 ^{192}Ir 源。

5、 ^{192}Ir

^{192}Ir 是平均能量为 400KV 的 γ 射线源,半衰期为 72 天。主要用于前列腺癌短暂插植治疗,包括低剂量率和高剂量率两种。低剂量率短暂插植治疗抵消了永久粒子 1 天门诊治疗的优势。 ^{192}Ir 的优势是可以调整植入针的位置来达到改进剂量分布的目的。

(三) 短暂插植近距离治疗

短暂插植治疗是根据预先计划的轮廓,将导管或针插入肿瘤,之后进行剂量分析。理论上讲, ^{192}Ir 可以治疗更晚期肿瘤(T3),但是由于其剂量率高,穿透力强,往往不可避免地引起前列腺周围正常组织的损伤,尤其是直肠。有报道 ^{192}Ir 低剂量率近距离治疗联合外放疗治疗 B 和 C 期前列腺癌,结果 75~85% 针吸活检阴性,但严重的并发症发生率为 10~20%^[7-8]。

Carlton 等^[6]利用 ^{198}Au 粒子联合外放疗治疗前列腺癌,结果 B 期中 39% 患者针吸活检阳性, C 期患者为 59%。表 3 列举了外放疗与粒子治疗结合的参数,治疗结果变异很大,见表 4。两种方法均借助模板和经直肠超声或计算机影像引导。两种方法都具有理论和实际应用价值,同时也有他们的不足之处。

表 3 外放疗与永久或短暂插植治疗研究的参数

作者	病例数	中位随访 (月)	平均 Gleason 分级	同位素	种植剂量 (Gy)	外放疗剂量 (Gy)	PSA 生物化学失败定义
Goad	76	27	-	^{198}Au	35	50	2 次 PSA 连续升高或单次升高 > 2ng/ml
Critz	363	60	-	^{125}I	80~160	45	最低点 > 0.5ng/ml 或升高 > 0.5ng/ml
Dattoli	73	24	4~9	^{103}Pd	80	41	随访 PSA > 1ng/ml
Stromberg	58	43	7	^{192}Ir	5.5~6.5×3	45.6	PSA > 1.5ng/ml 和 2 次升高
Ragde	45	119	6~7	^{125}I	120	45	PSA > 0.5ng/ml
Zeitlin	212	33	5~6	$^{125}\text{I}/^{103}\text{Pd}$	90~120	45	PSA > 0.5ng/ml
Mate	104	45	-	^{192}Ir	3.0~4.0×4	50.4	3 次 PSA 连续升高

治疗前血清 PSA ≤4 者, 3~5 年生物化学控制率为 48~100%, PSA 4~10 之间者, 生物化学控制率为 55~90%, PSA >10 ≤20, 生物化学控制

率为 30~89%, PSA >20, 生物化学控制率小于 10%, 到 100%。

表 4 治疗前 PSA 水平和治疗后生物化学控制率

作者	PSA(ng/ml)	<4	>4	4~10	≤10	>10	<15	10~20	<20	>20	20~30	>30
Kaye	5yrs	100%	92%									
Stockes	2.5yre	100%		86%				79%		42%		
Beter	5yrs	94%		70%				47%			38%	33%
Goad	3yrs	48%		55%		18%						
Stock	2yrs				83%			82%		58%		
Stock	4yrs					100%						
Wallner	4yrs	100%		79%				45%		38%		
Blasko	5yrs	98%		90%				89%		80%		
Critz	5yrs	93%		87%				72%		45%		
Dattoli	2.5yrs						90%					
Stromberg	3yrs			83%				85%		89%		
Sharkey	4yrs	0%		76%				50%		100%		
Zeitlin	5yrs								95%	72%		
Mate	5yrs								84%	50%		
D'Amico	5yrs			85%				30%		10%		
Ragde	10yrs				70%	60%						

(三) 放射性粒子治疗计划

短暂和永久粒子治疗计划是相似的。基本步骤是:①根据诊断学方法(CT 或超声)评估前列腺体积;②决定源的总活度和③决定粒子在前列腺内的空间分布。

1. 前列腺体积测定

既往前列腺体积测定是在实施耻骨后粒子种植时,利用卡尺术中测量其平均尺寸。这种方法由于在术中进行,上于直觉上的困难,缺乏理想的视野和空间。经会阴近距离治疗是通过经直肠超声或 CT 来测量前列腺体积。

(1) 经直肠超声:所有患者都需要从前列腺底部到顶部以 5mm 间

隔进行横断面扫描。之后钎画前列腺轮廓,根据步进装置和连续的体积平均轮廓测定技术测定前列腺体积。

(2) CT:也可以通过 CT 测定前列腺体积。以 3~5mm 间隔扫描,获得所有的前列腺的图像,体位要求与治疗计划时的位置一致。

超声的优势是前列腺边界税利,操作简便,价格低廉和可以保证获得图像时的体位与手术时基本一致。CT 扫描图像提供了一个清晰的骨解剖结构,根据其模板的关系,可以对进针的角度进行调整。TRUS 与 CT 测定的前列腺体积有区别,CT 往往过高估计前列腺体积,而 TRUS 测的体积与前列腺手术获得的体积接近。但是,获得理想的体积测定结果主要依靠操作者的技术和严格遵循近距离治疗原则。

两种技术均可获得了理想的治疗疗效^[17-18]。

(3) 新的影像技术

直肠内螺旋 MRI(endorectal coil MRI) 直肠内螺旋 MRI 能够清晰的显示前列腺轮廓, 是一种非常有前途的扫描技术。人们希望直肠内螺旋 MRI 能够将以 CT 为基础的、显示前列腺和会阴关系的计划优势, 和术中随时提供计划、前列腺图像清晰锐利的超声优势结合起来。

计算粒子总活度

美国纽约 Memorial Sloan - Kettering Cancer Center 曾绘制过¹²⁵I 和¹⁰³Pd 的列解图。¹²⁵I 的 MPD 为 160Gy,¹⁰³Pd 的 MPD 为 110Gy。很显然, 靶体积和等剂量曲线体积彼此不能完全吻合。几个研究组建议, 利用列解图精确计算总活度是不合适的, 建议增加 20% ~ 30% 总活度^[19]。

3. 决定粒子空间分布

CT 扫描技术可以明确前列腺位置与模板位置的关系, 指导进针方向和精细调整粒子种植。超声技术是通过手术过程中针的位置来

均匀种植粒子, 粒子间隔 1cm。Wallner^[20]提出尿道剂量应限制在 400Gy 以内, 直肠剂量限制在 100Gy 以内。

4. 三维粒子种植治疗计划系统

三维治疗计划系统的基本特征是构成一个三维适形放疗的空间。正常结构以体积表示, 在 CT 层面上, 没有一点或一个轮廓的局限。根据治疗计划扫描的每一层厚度, 一般要求 10 ~ 20 层或更多。将这些靶区的多层轴向扫描图像在三维空间上重新构建出整个前列腺和周围正常组织。这一特征对于判定肿瘤靶体积和精确躲避周围关键结构是非常有帮助的, 尤其是肿瘤与关键器官相邻较近时, 如直肠和膀胱。

5. 永久粒子种植治疗质量评估

为了评粒子种植治疗估质量, 大多数研究组根据盆腔前后和侧面平片来计算种植后剂量, 部分研究提示提高剂量或种植质量可以改善预后(表 5)。

表 5 粒子种植治疗质量/剂量和预后

		剂量(Gy)		参数			
作者	同位素	种植	外放疗	种植	预后	相关性	
Vijverberg	¹²⁵ I	160	40	种植质量根据低剂量百分比	针吸活检	质量高针吸	
Stock	¹²⁵ I/ ¹⁰³ Pd	160	—	D ₉₀ 值 120Gy	PSA	活检阳性率低	
Zelevsky	¹²⁵ I	140	—	MPD	DER/针吸/膀胱排除梗阻	D ₉₀ 值 120Gy 或更高时, 提高控制率	
Critz	¹²⁵ I	80	45	种植剂量	PSA ≤ 0.5ng/ml	MPD ≥ 140Gy 阻部控制率提高	
Stock	¹²⁵ I	160	—	D ₉₀ ≥ 140Gy	PSA	剂量 ≥ 80Gy 时, 获得最低点的可能性增高	
						D ₉₀ ≥ 140Gy 时, PSA 控制率改善	

D₉₀ 90% 前列腺体积所受剂量

由于判定腺体接受剂量的限制(水肿消退时间无法确定), 解释以上结果非常困难。事实上, 每一种种植技术的处方剂量、靶区实际获得剂量和肿瘤根除剂量之间的关系尚不清楚。同时, 也没有照射剂量和体积与尿道和直肠并发症之间相关性的报道^[21]。

6. 特殊考虑

大的腺体有两个问题: (1) 需要较高的粒子总活度, 这个操作带来困难, 而且可能增加尿道和直肠的并发症; (2) 大的腺体可能扩展到耻骨弓前面。当治疗前的体积超过(50 ~ 60)cm³ 时, 建议激素治疗减少腺体体积和降低并发症。

耻骨弓的干扰可以通过术中超声探头角度的调整来克服, 进针时略有倾斜。美国纪念医院的 Wallner^[22]医生提出了改进技术, 根据 CT 为基础的治疗前计划系统计划的进针角度, 在手术时通过腔镜调整前后和侧位与尿道的关系以克服耻骨弓的干扰。

参 考 文 献

1 Pasteau O ,Degrais P :The radium treatment of cancer of the prostate. Arch Roentgen Ray ,1914 28 :396 - 410 .
2 Flocks RH ,Kerr HD ,Elkins HB ,et al. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold(Au - 198) :a preliminary report .J Urol ,1952 68 :510 - 522 .
3 Whitmore WF Jr ,Hilaris B ,Grabstald H :Retropubic implantation of iodine - 125 in the treatment of prostate cancer. J Urol ,1972 ,108 :918 - 920 .
4 Hilaris B ,Whitmore WF Jr ,Batata MA ,et al. Radiation therapy and pelvic node dissection in the management of cancer of the prostate. Am JRoentgenol Rad Ther Nucl Med ,1974 4 :832 - 838 .
5 Sogani PC. Pelvic lymphadenectomy techniques and complications. In Hilaris BS ,Batata MA : " Brachytherapy oncology—advances in prostate and other cancers. " New York :Memorial SloanKettering Cancer Center ,1983 , 79 - 82 .
6 Fuks Z ,Leibel SA ,Wallner KE ,et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate :long - term results in patients treated with 125I implantation. Int J Radiat Oncol Bio Phys ,1991 , 21 :537 - 547 .
7 Puthawala AA ,Syed AM ,Tansey L. Temporary iridium 192 implant in the management of carcinoma of the prostate. Endocuriether Hyperthermia Oncol ,1985 1 :25 - 33 .
8 Martinez A ,Edmundson GK ,Cox RS ,et al. Combination of external beam irradiation and multiple - site perineal applicator(MUPIT) for the treatment of locally advanced or recurrent prostatic ,anorectal ,and gynecological malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys ,1985 ,11 :391 - 398 .
9 Holm HH ,Juul N ,Pedersen JF ,et al. Transperineal 125 - iodine seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol , 1983 ,130 :283 - 286 .
10 Schellhammer PF ,Witmore RB ,Kuban DA ,et al. Morbidity and mortality of local failure after definitive therapy for prostate cancer. J Urol ,1989 , 141 :567 - 571 .
11 Stone NN ,Ramin SA ,Wesson MF ,et al. Laparoscopic lymph node dissection combined with real - time interactive transrectal ultrasound guided transperineal radioactive seed prostate. J Urol ,1995 ,153 :1555 - 1560 .
12 Bastacky SI ,Walsh PC ,Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Path ,1993 ,17 :336 - 341 .
13 Ackerman DA ,Barry JM ,Wicklund RA ,et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. J Urol ,1993 ,150 :1845 - 1850 .
14 Loch T ,McNeal JE ,Stamey TA. Interpretation of bilateral positive biopsies in prostate cancer. J Urol ,1995 ,154 :1078 - 1083 .
15 Nori D ,Moni J. Current issues in techniques of prostate brachytherapy. Semi Surg Oncol ,1997 ,13 :444 - 453 .
16 Carlton CE Jr ,Scardino PT. Combination interstitial and external irradiation for prostatic cancer. Prog Clin Biol Res ,1987 243B :141 - 169 .
17 Wallner K ,Roy J ,Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Clin Oncol ,1996 ,14 :449 - 453 .
18 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 Urol ,1995 ,154 :1096 - 1099 .
19 Osian AD ,Nori D. Conformal brachytherapy of Carcinoma of the prostate. Endocuriether/Hypertherm Oncol ,1994 ,10 :15 - 24 .
20 Wallner K. Iodine - 125 brachtherapy for early stage prostate cancer :new techniques may achieve better results. Oncology ,1991 ,5 :115 - 122 .
21 Yu Y ,Waterman FW ,Suntharalingam N ,et al. Limitations of the minimum peripheral dose as a parameter for dose specification in permanent I¹²⁵ prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys ,1996 34 :717 - 725 .
22 Wallner K ,Roy J ,Harrison L ,et al. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I - 125 brachtherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys ,1995 32 :465 - 471 .

(2002 - 2 - 3 收稿)
(2002 - 3 - 1 修回)