

放射性¹⁰³Pd 粒子植入治疗前列腺癌^{*}

刘 峰 综述 王俊杰 审校

(北京大学第三医院肿瘤治疗中心放射治疗科,北京 100083)

中图分类号:R737.25;R730.55

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2008)02-0183-03

前列腺癌组织间近距离放射治疗(prostate brachytherapy,PB)亦称放射性粒子植入治疗,已成为一种有效且便于接受的治疗方法。¹⁰³Pd 是继¹²⁵I 之后进入临床使用的新型放射性核素。

1 ¹⁰³Pd 粒子永久植入治疗原理

经超声或 CT 引导将¹⁰³Pd 粒子植入肿瘤体内,通过核素连续释放低能量 γ 射线对肿瘤细胞进行杀伤,达到较好治疗肿瘤的目的。由于¹⁰³Pd 粒子剂量衰减迅速,对正常组织损伤较小,具有肿瘤局部剂量高而周围正常组织剂量低的特点。目前用于永久粒子植入近距离放射治疗前列腺癌的粒子主要是¹²⁵I 和¹⁰³Pd。Peschel^[1]认为¹⁰³Pd 半衰期更短(17 天),更适于治疗生长快、分化差和恶性程度高(Gleason 评分>6)的前列腺癌。

2 ¹⁰³Pd 粒子植入的操作方法

前列腺癌粒子植入的标准术式是在模板和经直肠超声的引导下经会阴进行粒子植入。经会阴穿刺放射粒子永久植入近距离治疗(transperineal interstitial permanent brachytherapy,TIPB)所需设备包括三维立体治疗计划系统、固定器、超声仪和粒子植入设备。

2.1 前列腺超声图像的采集

患者首先固定体位,留置导尿管并向膀胱内注入造影剂和安装调试固定器。经直肠超声从前列腺底部到顶部以 0.5 cm 间隔进行横断扫描,直到前列腺横断面的图像全部采集完毕,将采集的图像直接传送到计划系统。通过计算机软件完成治疗计划的制定。计算机可根据医生的要求,给出粒子在前列腺内的最佳剂量、每颗粒子的活度和空间分布,然后再通过剂量优化,使直肠及尿道的剂量限定在允许的范围,减少并发症。

2.2 粒子植入

经直肠超声引导下根据制定的治疗计划从会阴部进行前列腺穿刺。当确定穿刺针到达指定位置时,再通过粒子植入枪将放射性粒子植入到指定位置。术中可以通过 X 线透视了解及调整粒子分布的情况。当粒子全部植入后进行膀胱镜检查,将落入膀胱内的粒子取出。

2.3 术后剂量分布的评估方法及常用参数

美国近距离放疗学会(American Brachytherapy Society,ABS)建议对每例患者粒子植入 4 周后进行剂量学评估,通常用 CT 进行评估。如果发现低剂量区,应及时补充再植;如果发现大范围的低剂量区,则可以考虑做外放疗^[2]。剂量体积直方图(dose-volume histogram,DVH)反映的是有多

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30572137)

大体积的前列腺组织受到不少于相应剂量的照射。通过 DVH 可以得到下列重要参数: D_{90} 即 90% 的前列腺体积受到的最小剂量, 它常用于衡量前列腺是否接受到足够的照射剂量; V_{100} 即实际受到 100% 最小外周剂量照射的前列腺体积百分比; V_{150} 和 V_{200} 以此类推, 常用于研究照射剂量和并发症的关系。

2.4 常用剂量

低危前列腺癌病人(临床分期 $T_1 \sim T_2$, PSA < 10 ng/ml, Gleason 评分 < 7) 单用 TIPB 的匹配周围剂量 (matched peripheral dose, MPD) ^{103}Pd 为 115 Gy。高危病人(临床分期 T_3 , 前列腺特异抗原 ≥ 10 ng/ml, Gleason 评分 ≥ 7) 应使用外照射放疗 (external beam radiotherapy, EBRT) 和 ^{103}Pd 粒子植入复合治疗, TIPB 补充剂量 ^{103}Pd 为 80 ~ 90 Gy。

3 粒子植入治疗的指征

ABS 推荐的放射性粒子近距离治疗前列腺癌的指征如下^[3]。

3.1 禁忌证

绝对禁忌证包括: ①预期患者生存期小于 5 年; ②已行经尿道前列腺切除术 (transurethral resection of prostate, TURP) 且术后组织缺损较大; ③因多种因素致使手术存在严重危险; ④目前检查发现已有远处转移。

相对禁忌证包括: ①出现手术并发症的危险性较高; ②前列腺体积超过 60 cm^3 ; ③前列腺中叶较大或明显突向膀胱, 精囊活检阳性; ④美国泌尿学会 (American Urological Association, AUA) 评分较高; ⑤既往有盆腔放疗史、TURP 史或多次盆腔手术史。

3.2 适应证

①单纯近距离治疗的适应证: 临床分期为 $T_1 \sim T_{2a}$ 期, Gleason 评分为 2 ~ 6 分, 血 PSA < 10 ng/L; ②近距离治疗作为 EBRT 的补充治疗的适应证: 临床分期为 T_{2b} 、 T_{2c} , Gleason 评分为 8 ~ 10 分, 血 PSA > 20 ng/L, 周围神经受侵, 多点活检病理结果为阳性, 双侧活检病理结果为阳性, MRI 检查明确有前列腺包膜外侵犯; ③Gleason 评分为 7 或血 PSA 为 10 ~ 20 ng/L 则根据具体情况而定; ④近距离治疗 (包括作为外放疗的补充治疗) 联合雄激素阻断治疗的适应证: 术前前列腺体积 > 60 cm^3 , 需使用雄激素阻断使前列腺缩小。

4 疗效及其判定

疗效判定的主要标准是 PSA 水平, 在有些治疗中心也用粒子治疗 18 ~ 24 个月后针吸活检进行局部控制率评估。近年来, 通常以 PSA 绝对值来评判疗效、复发和预测无瘤生存率, 一般认为 PSA > 2.0 ng/ml 是局部控制失败指标, 并将患者存活且 PSA 无进展定义为生物化学控制或无生化进展^[4,5]。Peschel 等^[6]报道, ^{103}Pd 粒子植入治疗低危前列腺癌病人的 5 年 PSA 无生化进展生存率 (biochemically no evidence of disease, bNED) 为 92%, 中危和高危病人的 5 年 bNED 为 74%。Ragde 等^[7]报道粒子植入治疗 219 例, 以 PSA > 2.0 ng/ml 或穿刺活检阳性为治疗失败标准, 12 年无瘤生存率 (disease free survival, DFS) 为 70%。瞿颖等^[8]报道 30 例前列腺癌患者植入放射性 ^{103}Pd 或 ^{125}I 粒子, 术中种植成功率 100%, PSA 由术前 (47.96 \pm 20.50) ng/ml 下降至术后 (11.50 \pm 10.04) ng/ml, 未发现与治疗相关的尿道炎、膀胱炎和直肠炎等并发症。姜玉良等^[9]对前列腺癌等恶性肿瘤 20

例行 ^{103}Pd 粒子植入治疗, 局部控制率为 90%。

大量研究表明, 前列腺癌近距离治疗的疗效较好, 能与前列腺癌根治术及前列腺癌外放疗达到相似疗效。Sharkey 等^[10]报道, 1707 例 T_1 或 T_2 期局限性前列腺癌采用 ^{103}Pd 粒子植入治疗或根治性耻骨后前列腺切除术 (radical retropubic prostatectomy, RRPP), ^{103}Pd 粒子植入治疗和 RRPP 治疗的 5 年 bNED 分别为 99% 和 97%, 二者疗效无明显区别。对中高危前列腺癌病人, EBRT 联合 ^{103}Pd 粒子植入治疗的效果明显。Ellis 等^[11]报道 66 例中高危前列腺癌病人经 EBRT 联合 ^{103}Pd 粒子植入治疗后的 5 年生存率为 93.1%, 5 年 bNED 为 89.3%。Wallner 等^[12]用 ^{125}I 或 ^{103}Pd 粒子治疗早期前列腺癌, 二者治疗后的 3 年 bNED 生存率分别为 89% 和 91%, 患者血清 PSA < 0.5 ng/ml。Grimm 等^[13]对 125 例低危前列腺癌病例进行粒子治疗后随访 10 年, DFS 达 87%, 术后 PSA 都 < 2.0 ng/ml。

5 并发症

TIPB 治疗前列腺癌并发症主要有直肠损伤、尿道狭窄和性功能障碍, 还可能发生急性尿道狭窄和前列腺炎等。这些并发症的发生与粒子植入的剂量和位置有直接关系。与 ^{125}I 粒子相比, ^{103}Pd 治疗引起的严重并发症比例更低, 治疗后患者泌尿系统功能恢复快。Peschel 等^[6]单用粒子植入治疗前列腺癌, ^{103}Pd 粒子组并发症发生率为 4%, 低于 ^{125}I 粒子组的 15%。陈萍等^[14]报道 ^{103}Pd 粒子植入治疗恶性肿瘤 21 例 (前列腺癌 6 例), 随访期内患者均未见局部复发和远处转移, 副作用按肿瘤放射协作组/欧洲肿瘤研究及治疗 (RTOG/EORTC) 急性或后期放疗副作用评分标准进行评分: 19 例为 0 分, 2 例为 1 分。

5.1 直肠损伤

TIPB 后直肠并发症较为常见, 而且有很多表现, 急性并发症包括大便习惯改变 (腹泻或便秘)、里急后重、出血等。晚期放射损伤包括直肠出血、溃疡、瘘、大便失禁和直肠坏死。PB 后直肠出血为 5% ~ 10%, 出血大多为轻度, 且大多数自行缓解^[15]; PB 后出现直肠溃疡和瘘的发生率 < 2%; PB 后直肠损伤需做造口术 < 1%^[7,10]。直肠损伤一般出现在 PB 后 36 个月之内, 罕见发生在 5 年或 5 年以上者。直肠剂量以受量至少为 100% 处方剂量的直肠体积 (R_{100}) 来衡量, 植入 ^{103}Pd 粒子病人的 R_{100} 值较 ^{125}I 粒子低, 故 ^{103}Pd 粒子引起直肠炎的倾向较小。直肠损伤有剂量 - 反应关系。Sherertz 等^[16]报道不同剂量的近距离治疗加外放疗 161 例, 一组 ^{103}Pd 粒子剂量为 90 Gy, 外放疗剂量为 44 Gy; 另一组 ^{103}Pd 粒子剂量和外放疗剂量为分别为 115 Gy 和 20 Gy, 结果表明直肠出血与 R_{100} 呈正相关。

5.2 尿道损伤

急性泌尿系统并发症: TIPB 后最常见的急性泌尿系统症状有排尿困难、尿频、尿痛、血尿、尿失禁和尿潴留。Gejerman 等^[17]分析 50 例接受 90 Gy ^{103}Pd 粒子植入治疗后 21 天内的急性并发症, 出现 0 级泌尿系统并发症的占 32%, 1 级占 38%, 2 级占 30%。尿频、尿痛大多短期内表现明显, 其后逐渐缓解^[4], 血尿常见于术后 24 小时内, 可自行消失^[18]。PB 后急性泌尿系统并发症的结论是: 31% ~ 65% 的患者出现 2 ~ 3 级泌尿系统并发症, 大部分是 2 级; 尿道狭窄的患者有 1% ~ 15% 需要导管, 一般不到 1 周; PB 后 1% ~ 5% 的患者需行 TURP, 其结果是尿失禁^[15,17]; 前列腺体积较

大时发生急性并发症机会增加;增加 EBRT 不会增加急性尿道并发症。

晚期泌尿系统并发症:文献报道晚期泌尿系统并发症较少见,而且与随访时间长短有关。TIPB 后最多见的晚期并发症是尿失禁,其次为尿道狭窄。粒子植入后约有 1% ~ 45% 尿失禁,尿失禁严重程度相差很大;尿道狭窄率 0% ~ 10%,大部分发生在球膜部,可用扩张处理^[13,18]。

Merrick 等^[19]随访 130 例近距离放疗的前列腺癌,¹⁰³Pd 粒子植入治疗的排尿困难症状恢复较¹²⁵I 粒子组快,而且不受补充外放疗和去势治疗的影响。¹⁰³Pd 粒子植入对治疗前有轻度泌尿系统梗阻症状的病人有益,尽管粒子植入后可能引起梗阻症状加重^[12]。

5.3 性功能障碍(erecile dysfunction, ED)

前列腺癌的各种治疗方法的性功能评价都存在较大困难,¹⁰³Pd 粒子植入治疗引起 ED 的发生率约为 15%。明显性功能减弱是在 TIPB 后 2 ~ 5 年。除勃起障碍之外,性功能障碍还包括性欲减退和射精失调,TIPB 后射精减少到没有为 7% ~ 45%,射精不适 3% ~ 11%,血精 5%^[20]。前列腺癌粒子植入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。对低危组患者行单纯近距离治疗,有 80% ~ 85% 可保留性生活能力。中危组患者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^[5]。

5.4 ¹⁰³Pd 粒子在体内迁移引起的并发症

粒子在植入术后可以迁移至其他器官,如肺,可引起放射性肺栓塞。Merrick 等^[21]报道早期前列腺癌行¹⁰³Pd 粒子植入后肺栓塞比率为 22.2% (16/72)。可以设计将粒子连接组成粒子链,以降低肺栓塞的发生率。Meigooni 等^[22]认为,较传统的 TIPB 而言,近来一种新的线形¹⁰³Pd 放射性胶体治疗前列腺癌的粒子迁移并发症较少。

6 治疗的放射安全性

¹⁰³Pd 粒子衰变过程中发射出的射线作用距离很短,单个粒子的放射剂量也很低。国际辐射防护委员会(International Commission on Radiological Protection, ICRP)^[23]认为¹⁰³Pd 粒子植入治疗的放射介导的继发性肿瘤发生率极低,由粒子植入治疗引起的医护人员及家属的放射接触剂量也远低于推荐标准 1 mSv/年。因此只要不是过于密切的接触(如怀抱婴儿),病人对周围人群是相当安全的。

7 结语

¹⁰³Pd 粒子植入治疗前列腺癌具有操作简单、疗效可靠、并发症较少等优点,但目前仍有许多问题需要进一步研究,比如更简单准确的粒子植入方法、更确切的病例选择标准、更有效的剂量测算等,相信随着研究的深入,这项技术将得到进一步完善。

参考文献

- 1 Peschel RE. Prostate implant therapy: iodine-125 versus palladium-103. *Cancer J*, 2005, 11: 383 - 384.
- 2 Ellis WJ. Prostate brachytherapy. *Cancer Met Rev*, 2002, 21: 125 - 129.
- 3 Nag S, Beyer D, Friedl J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44: 789 -

799.

- 4 Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Dysuria after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55: 979 - 985.
- 5 王俊杰. 放射性粒子近距离治疗前列腺癌: 临床篇. 国外医学·放射医学核医学分册, 2002, 26: 101 - 104.
- 6 Peschel RE, Colberg JW, Chen Z, et al. Iodine-125 versus palladium-103 implants for prostate cancer: clinical outcomes and complications. *Cancer J*, 2004, 10: 170 - 174.
- 7 Ragde H, Korb L, Elgamil A, et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer*, 2000, 89: 135 - 141.
- 8 瞿颖, 蔡文, 李萌, 等. 30 例放射性粒子种植治疗前列腺癌患者的护理. 中华护理杂志, 2005, 40: 178 - 179.
- 9 姜玉良, 王俊杰, 甄鹏, 等. 放射性¹⁰³Pd 粒子组织间植入治疗恶性肿瘤. 中国微创外科杂志, 2007, 7: 130 - 133.
- 10 Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. ¹⁰³Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy*, 2005, 4: 34 - 44.
- 11 Ellis RJ, Vertocnik A, Sodee B, et al. Combination conformal radiotherapy and radioimmunoguided transperineal ¹⁰³Pd implantation for patients with intermediate and unfavorable risk prostate adenocarcinoma. *Brachytherapy*, 2003, 2: 215 - 222.
- 12 Wallner K, Merrick G, True L, et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Cancer J*, 2002, 8: 67 - 73.
- 13 Grimm P, Blasko J, Sylvester J, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125) I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51: 31 - 40.
- 14 陈萍, 魏献忠, 刘衍民, 等. ¹⁰³Pd 种子源植入治疗肿瘤近期疗效观察. 中华核医学杂志, 2003, 23: 152 - 153.
- 15 Aileen B, Anthony V, Bridget A, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 5298 - 5304.
- 16 Sherertz T, Wallner K, Merrick G, et al. Factors predictive of rectal bleeding after ¹⁰³Pd and supplemental beam radiation for prostate cancer. *Brachytherapy*, 2004, 3: 130 - 135.
- 17 Gejerman G, Mulkokandov E, Saini AJ, et al. The effects of edema on urethral dose following palladium-103 prostate brachytherapy. *Med Dosim*, 2002, 27: 221 - 225.
- 18 Barker J Jr, Wallner K, Merrick G. Gross hematuria after prostate brachytherapy. *Urology*, 2003, 61: 408 - 411.
- 19 Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Brachytherapy related dysuria. *BJU Int*, 2005, 95: 597 - 602.
- 20 Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys) function after radiotherapy for cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52: 681 - 693.
- 21 Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, et al. Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46: 215 - 220.
- 22 Meigooni AS, Awan SB, Rachabathula V, et al. Treatment planning consideration for prostate implants with the new linear RadioCoil ¹⁰³Pd brachytherapy source. *J Appl Clin Med Phys*, 2005, 6: 23 - 36.
- 23 The International Commission on Radiological Protection. Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources. A report of ICRP Publication 98. *Ann ICRP*, 2005, 35: 3 - 50.

(收稿日期: 2007 - 09 - 11)

(修回日期: 2007 - 11 - 21)

(责任编辑: 王惠群)