

高强度聚焦超声及放射性粒子近距离治疗在前列腺癌的应用

龙启来 郭剑明 综述 王国民 审校

(复旦大学附属中山医院泌尿外科, 上海 200032)

中图分类号: R737.25

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2011)03-0264-04

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤。流行病学资料显示前列腺癌发病具有显著的地区差异, 欧美等发达国家较高, 2009 年美国预期新发病例 192 280 例, 占有男性肿瘤的 1/4^[1]。虽然与发达国家相比, 中国仍是前列腺癌的低发国家, 但近年来发病率稳步升高, 上海地区 1986~2005 年间前列腺癌标化发病率大幅持续上升, 年度变化百分比 (annual percent change, APC) 增长达 10.04%^[2]。前列腺癌根治术是第一个用于治疗前列腺癌的方法, 距今已有 100 多年, 这项技术已经逐渐成熟, 至今仍是前列腺癌治疗的标准方法之一, 但术后病人勃起功能障碍和尿失禁等并发症发生率很高, 严重影响病人的生活质量, 很多早期局限性前列腺癌患者不愿接受根治术。因此, 开展创伤小、并发症少、疗效确切的微创技术成为发展的趋势。高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 和放射性粒子近距离治疗是近年来出现的前列腺癌治疗方法, 和前列腺癌根治术有相同的疗效。本文将对这两种方法作一介绍。

1 高强度聚焦超声 (HIFU)

1.1 HIFU 的发展史

HIFU 是一种新兴的微创外科治疗技术。1942 年 Lynnetl 首次提出高强度聚焦超声的概念, 其后, HIFU 技术迅速发展, 广泛用于众多医学临床领域, 适用于盆腔、腹腔、腹膜后实质性肿瘤的治疗, 其中在泌尿外科领域研究最多、应用最成功的是对良性前列腺增生和前列腺癌的治疗。1996 年, Gelet 等^[3]使用 HIFU 治疗前列腺癌取得了良好效果。此后, 越来越多的临床实践证明, HIFU 治疗前列腺癌具有很高的安全性和较好的临床效果, 并显示出其独特的微创优势。

1.2 HIFU 技术的基本原理

HIFU 是一种低频高能超声波, 频率一般在 1~4 MHz, 焦点声强 > 1000 W/cm², 通过聚焦, 可以在肿瘤病灶上形成高强度、连续超声能量, 选择性地使

肿瘤组织发生凝固性坏死, 而不影响周围正常组织。HIFU 导致组织破坏的原理主要有热效应、机械效应和空化效应^[4]。

1.2.1 热效应 体内超声焦点处的超声能量可达到 3000~10 000 W/cm², 在 0.5~5.0 s 可使靶组织 (如肿瘤) 升温达到 65~100 °C, 此即瞬态高温效应。可使组织蛋白发生热变性坏死。而对周边组织不产生明显的损伤, 从而达到治疗目的。

1.2.2 机械效应 超声波属于机械波, 超声波的机械震动可导致细胞膜破坏。在膜性结构破坏的瞬间, 其温度可高达摄氏几千度, 导致靶区内细胞受损。

1.2.3 空化效应 细胞的质膜和核膜等膜性结构内存在微小气泡, 在强超声波的作用下, 可形成局部高温 (>4726 °C)、高压 (>5 × 10⁷ Pa)、强冲击波、自由基形成等极端物理现象, 最后导致细胞崩溃。

1.2.4 其他 研究表明, 除了以上效应, HIFU 尚有以下作用: ①破坏肿瘤滋养血管^[5]; ②提高机体对肿瘤的特异性和非特异性免疫能力^[6,7]; ③对放疗有增敏效应^[8]等。

1.3 HIFU 的设备

HIFU 基本设备主要由超声功率供电源、B 型超声诊断及定位系统、超声聚焦治疗系统、水处理系统和控制系统组成。

目前使用的 HIFU 设备主要是经直肠腔内 HIFU 设备和经会阴体外发射 HIFU 设备, 代表产品分别是法国 EDAP 公司生产的 Ablatherm、美国聚焦外科公司生产的 Sonablate 和北京源德生物医学工程股份有限公司生产的 FEP-BY 系列高能聚焦超声肿瘤治疗机。但均采用 B 超监视, 无法实时测温, 从而影响对治疗过程的控制。以色列 Insightec 公司生产的 Exablate 2000, 采用磁共振成像 (MRI) 技术解决了 HIFU 的无创测温问题, 但成本太高。最理想的方法是超声测温, 兼容性好且成本低, 目前尚在研发中。

1.4 HIFU 治疗前列腺癌的适应证和禁忌证

1.4.1 适应证

(1) 主要适应证: 临床确诊局限性的前列腺癌,

特别适合于 $T_1 \sim T_2$ 期,前列腺特异抗原(PSA) ≤ 20 ng/ml, Gleason 评分 ≤ 7 分,体积 ≤ 30 ml,不适合行根治性前列腺切除术的高危患者和不愿接受手术的患者。

(2) 扩大适应证:①第一线治疗(包括根治性前列腺切除术、放疗、内分泌治疗)后复发者;② T_3 期以前(包括 T_3 期)的局限性前列腺癌,无 PSA 和 Gleason 评分限制;③可行局部减瘤治疗的晚期前列腺癌。

1.4.2 禁忌证 ①凝血功能异常;②服用抗凝药物;③严重泌尿系感染,尿道、膀胱颈狭窄;④经直肠超声无法准确显示前列腺组织;⑤既往有直肠手术史^[9]。

1.5 疗效

HIFU 治疗前列腺癌,特别是局限性前列腺癌取得了良好的近期疗效,获得了满意的 5 年无病生存率。Ahmed 等^[10]报道 HIFU 治疗 172 例 $\leq T_{3b} N_0 M_0$ 期局限性前列腺癌的初期临床结果,随访 1 年,92.4% (159/172) 无生化复发,78.3% PSA ≤ 0.5 ng/ml,58.7% PSA ≤ 0.2 ng/ml。Uchida 等^[11]报道 HIFU 治疗 $T_{1c} \sim T_{2b} N_0 M_0$ 局限性前列腺癌 63 例,共行 HIFU 治疗 76 次,随访 3 年,结果显示总的无病生存率(disease free survival, DFS)为 75% (47/63)。随后 Poissonnier 等^[12]报道应用 HIFU 治疗 227 例前列腺癌($T_1 \sim T_2$, PSA ≤ 15 ng/ml, Gleason 评分 ≤ 7 , 前列腺体积 ≤ 40 ml),随访 12 ~ 121 (27 ± 20) 个月,86% (196/227) 活检阴性,PSA 中位最低值(median nadir PSA)为 0.10 ng/ml,结合病理和生化结果,5 年无病生存率为 66%。

HIFU 不但作为独立的治疗方法显示出良好的效果,而且可以与其他手术联合进行,明显降低手术并发症。Vallancien 等^[13]报道 HIFU 联合 TURP 治疗可以显著减少术后并发症,该研究包括局限性前列腺癌 30 例,年龄 > 60 岁(平均 72 岁),前列腺体积 < 45 ml(中位数 30 ml),血 PSA ≤ 10 ng/ml(中位数 7 ng/ml),中位 Gleason 评分 = 6,活检阳性点数 ≤ 4 。22 例行 TURP,8 例行膀胱颈部切开术。术后平均 2 d 拔除导尿管,中位住院时间 3 d,平均随访 20 个月,86% 的患者活检阴性,中位 PSA 0.9 ng/ml。术后发生急性尿潴留 2 例(7%),尿路感染 3 例(10%),压力性尿失禁 1 例(3%)。73% 的患者保留有性能力。这说明联合治疗可以减少尿管留置时间,改善术后尿路症状而不增加其他并发症。Chaussy 等^[14]对此进行了对比研究,其报道 HIFU 治疗局限性前列腺癌 271 例,其中 96 例仅行 HIFU 治疗,余 175 例同时行 TURP 术,结果显示同时行 TURP 术的患者术后并发症明显少于单纯行 HIFU 者。导尿管保留时间、尿失禁和尿路感染发生率分别为 7 d vs. 40 d、6.9% vs. 15.4% 和 11.4% vs. 47.9%。但按照 ASTRO 标准,其 DFS 分别为 80%

和 84%,无明显不同。因此,Chaussy 等认为,HIFU 联合 TURP 治疗可以降低术后并发症,但对疾病控制无明显影响。

1.6 并发症

HIFU 术后最常见的并发症有尿潴留、压力性尿失禁、尿路感染、尿道/膀胱颈狭窄和勃起功能障碍等,具体如下^[11~16]。

1.6.1 尿潴留 是术后最常见的短期并发症,发生率 0.3% ~ 8.6%。多由于术后前列腺水肿使前列腺体积增大所致,术前行 TURP 可显著降低术后尿潴留发生率和留置导尿管时间。

1.6.2 压力性尿失禁 发生率约 0.6% ~ 10%。新一代 HIFU 设备能够更好地对前列腺顶点进行定位,从而能够更好地保护尿道括约肌,使尿失禁的发生率呈下降趋势。

1.6.3 尿路感染 HIFU 治疗后,患者多有血白细胞计数升高,一般不需治疗,只有合并感染时,才选择适宜抗生素治疗。

1.6.4 尿道/膀胱颈狭窄 是 HIFU 术后最常见并发症之一,发生率 9% ~ 22%。术前行 TURP,可以显著降低其发生率。

1.6.5 勃起功能障碍 发生率 20% ~ 70%。保留神经的 HIFU 治疗可以降低勃起功能障碍的发生率,但却增加了肿瘤复发的危险。

1.6.6 尿道直肠瘘 随着设备改进、治疗过程的优化和冷却系统等安全措施采用,这一并发症已很少发生(0% ~ 0.7%)。

1.7 优点

作为一种治疗前列腺癌的新方法,HIFU 治疗局限性前列腺癌具有微创、安全、疗效可靠、并发症少等优点。对尚无转移的局限性前列腺癌有望达到治愈的效果,对晚期前列腺癌可起到局部减瘤作用,利用其免疫效应、增敏效应,联合内分泌治疗等方法,可提高整体治疗效果^[17]。

2 放射性粒子近距离治疗

2.1 概述

放射性粒子近距离治疗是将微型放射性粒子源植入肿瘤内或受肿瘤浸润的组织中,通过放射性粒子源发出持续性低能量的 γ 射线,使肿瘤组织遭受最大程度的辐射损伤和破坏,而正常组织不受损或微小损伤,以达到治疗目的。这类放射治疗又被称为内放射治疗(内放疗)。

前列腺癌内放射疗法是应用放射性核素¹²⁵I、¹⁰³Pd通过由耻骨后、会阴或直肠等途径,将其直接置于肿瘤部位的放射治疗方法。1981 年 Holm 等^[15]提出了超声引导下经会阴¹²⁵I 粒子植入治疗前列腺癌,形成了今天前列腺癌粒子治疗的基础。目前,这一方法的改进技术已广泛地应用于临床,指导粒子植入治疗。按粒子植入时间分为永久性植入法和非

永久性植入法。90 年代中期,适应证选择标准的提高,计算机治疗计划系统(TPS)、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。该方法简便,患者容易接受,一般无并发症。

2.2 适应证与禁忌证

2.2.1 适应证 目前公认的适应证为局限性前列腺癌。治疗指征是^[16]:①PSA < 10 ng/ml;②肿瘤分期 < T_{2b}N₀M₀;③Gleason 评分 < 7 分;④前列腺体积 < 50 ml。符合上述指征的病例被称为低危病例,可以接受单纯放射性粒子治疗。对于 PSA > 20 ng/ml 或肿瘤分期 > T_{2b} 或 Gleason 评分 ≥ 8 分者(高危病例)需结合外放疗、内分泌等治疗。而介于上述两组之间者(中危病例),可以根据情况进行选择^[18]。

2.2.2 禁忌证 ①前列腺体积过大;②有经尿道前列腺切除史;③有盆腔放射治疗史;④多次盆腔手术史;⑤严重的心脏病、糖尿病等其他全身性疾病^[19]。

2.3 放射性粒子种植治疗前列腺癌的技术流程

2.3.1 前列腺体积测定

(1)经直肠超声测量体积:所有患者都需要从前列腺底部到顶部以 5 mm 间隔进行横断面扫描。之后勾画前列腺轮廓,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。超声的优势是前列腺边界锐利,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。

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

2.3.2 TPS 计算¹²⁵I 粒子治疗处方剂量 根据美国近距离治疗协会^[20]推荐,单纯粒子治疗剂量为 145 Gy,联合外放疗时为 100~110 Gy。

2.3.3 决定粒子针和粒子的空间分布 计算机治疗计划系统可以精确计算出粒子在前列腺内的空间分布。大多数研究组都提出,应该降低中心区剂量来减少尿道的并发症。Wallner 等^[21]提出尿道剂量应限制在 400 Gy 以内,直肠剂量限制在 100 Gy 以内,Merrick 等^[22]认为必须详细分析粒子植入后的剂量,才能减少和避免泌尿系并发症的发生。

2.3.4 制订治疗计划 术前经直肠超声自前列腺底部到前列腺尖部每 5 mm 扫描采集前列腺横断面图像,经计算机绘制前列腺轮廓,再输入粒子类型(¹²⁵I)、放射活度和最小外周剂量(145 Gy),TPS 自动生成符合处方剂量的粒子在前列腺内的分布及穿刺针数量和穿刺方位,手工调整粒子分布以控制直肠周围以及尿道周围的剂量。设定完成后打印出计划书。

2.3.5 粒子植入 采用全麻或硬膜外麻醉,截石位,留置导尿管并向膀胱内注入 30% 泛影葡胺 200 ml。将超声图像调整至与术前治疗计划所摄图像完

全一致后,在经直肠超声引导下,严格按 TPS 经会阴通过专用模板进行前列腺穿刺。植入枪将¹²⁵I 粒子植入设定位置。术中可以通过 X 线透视了解及调整粒子分布情况。粒子植入结束后行尿道膀胱镜检查,将落入膀胱或尿道内的粒子取出。留置导尿管。表面沾污仪对手术室进行检查,防止粒子残留^[23]。

2.4 并发症

由于射线的作用,副作用常见,但一般是短期的,依患者而有区别。

2.4.1 针刺部位 患者腹部可有触痛。组织肿胀、血肿或轻度出血,疼痛不太严重。一般来讲,应用冰袋和轻度止痛药物、抗炎药物症状会缓解。

2.4.2 泌尿系症状 最常见为血尿,通常 24 h 后消失。其他如尿频、尿急、尿痛、夜尿增多,以及排尿费力等,可持续几天到几个月。这些症状的严重程度和持续时间取决于术前排尿状态、射线种类和剂量。药物可根据症状来调整。大量饮水和限制饮用咖啡也可缓解这些症状。

2.4.3 直肠症状 排便疼痛和直肠出血等。这些症状将随着放射性核素的衰变而减轻至消失。黄毅等^[24]报道直肠并发症 I、II、III、IV 级发生率分别为 11.2% (10/89)、6.7% (6/89)、0% 及 2.2% (2/89)。

2.4.4 性功能障碍 发生率低,大多数报道在 20% 以下^[25]。放射性粒子治疗前列腺癌的最大优势在于保护患者的性功能,优于前列腺癌根治术。

2.4.5 其他副作用 尿道狭窄、尿失禁等。

2.5 疗效

不少研究报道,¹²⁵I 治疗局限性前列腺癌具有很好的疗效,12~15 年局部控制率可达 74%~81%^[26,27]。Stone 等^[28]报道¹²⁵I 治疗 T₁~T₂ 局限性前列腺癌 279 例,平均年龄 67 岁(42~82 岁),中位 PSA 7 ng/ml,97.5% (272 例) Gleason 评分 ≤ 6。中位随访 6(4~12)年,剂量 140 Gy 以上组 10 年无生化复发生存率为 90%,局部控制率为 95.2%。单因素分析显示肿瘤预后与术前血 PSA、临床分期和激素治疗等有关。Potters 等^[26]观察了 1449 例行粒子植入治疗的前列腺癌,均为临床局限性肿瘤(T₁~T₂,平均年龄 68 岁,平均 PSA 7.2 ng/ml),平均 90% 前列腺体积辐射剂量(D₉₀) 102 Gy,随访 12 年,无生化复发(AST RO 标准)的比率为 81%。

Zelevsky 等^[29]报道经直肠超声引导¹²⁵I 治疗 T₁~T₃ 局限性前列腺癌 367 例,并根据美国 NCCN 癌症复发危险人群指南,将病人分为低、中、高危人群。随访 5 年,低危组和中危组无生化复发率分别为 96% 和 89%。Sylvester 等^[27]报道¹²⁵I 和¹⁰³Pd 治疗 T₁~T₃ 局限性前列腺癌 223 例,其中¹²⁵I 治疗 116 例(52%),¹⁰³Pd 治疗 107 例(48%),所有患者平均

PSA 15.25 ng/ml, 63.3% 直肠指检为 $T_{2b} \sim T_3$, 35% Gleason 评分 7~10。随访 15 年, 总无生化复发率为 74%, 其中低危人群 85.8%, 中危人群 80.3%, 高危人群 67.8%。由此可见, 放射性粒子治疗低危前列腺癌具有非常好的疗效, 对于高危患者或许会有更好的效果。

3 展望

HIFU 治疗前列腺癌取得了显著的近期疗效, 表现为活检阴性率较高和 PSA 水平显著下降, 中期 DFS 数据似乎很有前景。随着设备的不断改进和 HIFU 治疗前 TURP 的应用, 手术相关并发症发生率逐渐下降。最近研究显示 HIFU 有很好的耐受性, 且并发症发生率低, 较既定疗法有利, 需要进一步长期随访研究以便评估癌特异性生存率和总生存率。另外, HIFU 作为首选疗法的疗效和安全性需要在与其他(微创)疗法及观察等待比较的随机对照试验中进一步评估。放射性粒子植入已成为早期前列腺癌的标准治疗手段之一, 其疗效肯定, 创伤小, 并发症少, 安全, 可靠。但作为一种放射治疗, 还是有相应的并发症。如何通过更加准确的粒子植入和更加精确的剂量分布, 以尽可能减少术后并发症, 需要不断地探索。

参考文献

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225–249.
- 郑莹, 吴春晓, 金凡, 等. 上海市区 1973–2005 年癌症的发病趋势. 诊断学理论与实践, 2009, 8(1): 25–32.
- Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol*, 1996, 29(2): 174–183.
- Watkin NA, Ter Haar GR, Morris SB, et al. The urological applications of focused ultrasound surgery. *Br J Urol*, 1995, 75(suppl): 1–8.
- Zderic V, Keshavarzi A, Noble ML. Hemorrhage control in arteries using high-intensity focused ultrasound: A survival study. *Ultras*, 2006, 44(1): 46–53.
- Hu Z, Yang XY, Liu Y. Release of endogenous danger signals from HIFU-treated tumor cells and their stimulatory effects on APCs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(1): 124–131.
- 叶欣, 费兴波. 高强度聚焦超声治疗肝癌后免疫功能的变化. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(1): 40–43.
- 武睿毅, 王国民, 曾昭冲. 高强度聚焦超声治疗小鼠前列腺癌皮下移植瘤的疗效. 复旦学报(医学版), 2004, 31(1): 15–18.
- 梅骅, 陈凌武, 高新, 主编. 泌尿外科手术学. 北京: 人民卫生出版社, 2007. 717–720.
- Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, et al. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer*, 2009, 101(1): 19–26.
- Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, et al. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int*, 2006, 97: 56–61.
- Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol*, 2007, 51:

- 381–387.
- Vallancien G, Prapotnich D, Cathelineau X, et al. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. *J Urol*, 2004, 171: 2265–2267.
- Chaussy C, Thüroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep*, 2003, 4: 248–252.
- Holm HH, Stroyer I, Hansen H, et al. Ultrasonically guided percutaneous interstitial implantation of iodine 125 seeds in cancer therapy. *Br J Radiol*, 1981, 54(644): 665–670.
- Bladou F, Thuret R, Gravis G, et al. Techniques, indications and results of permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Ann Urol (Paris)*, 2007, 41(2): 68–79.
- 赵永斌, 胡卫列, 杨槐, 等. 高强度聚焦超声系统治疗局限性前列腺癌(附 26 例报告). 中国男科学杂志, 2008, 22(11): 28–30.
- Chauveinc L, Flam T, Solignac S, et al. Indications for curithery of the prostate using permanent implants. *Cancer Radiother*, 2002, 6: 154–158.
- Ragde H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol*, 2001, 54: 739–747.
- Rivard MJ, Butler WM, Devlin PM, et al. American Brachytherapy Society recommends no change for prostate permanent implant dose prescriptions using iodine-125 or palladium-103. *Brachytherapy*, 2007, 6(1): 34–37.
- Wallner K, Roy J, Harrion L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32(2): 465–471.
- Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56: 454–461.
- 王国民, 徐志兵, 朱延军, 等. ^{125}I 放射性粒子永久植入治疗前列腺癌. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(4): 263–266.
- 黄毅, 王俊杰, 冉维强, 等. 前列腺癌 ^{125}I 放射粒子植入术后直肠并发症及防治. 中国微创外科杂志, 2007, 7(2): 125–126.
- Aileen BC, Anthony VD, Bridget AN, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 5298–5304.
- Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2005, 173(5): 1562–1566.
- Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al. Fifteen-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1–T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 57–64.
- Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125 iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*, 2005, 173: 803–807.
- Zelevsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 65–70.

(收稿日期: 2010–05–20)

(修回日期: 2010–08–16)

(责任编辑: 王惠群)