

近距放疗联合间歇性内分泌治疗 在前列腺癌治疗中的应用

李青¹ 李明川¹ 姜永光¹ 王永兴¹ 刘俊敏¹

【摘要】 目的:分析比较¹²⁵I 粒子植入近距放疗联合间歇性内分泌治疗在前列腺癌治疗中的效果。**方法:**回顾 2001 年 1 月~2011 年 2 月期间未接受根治性前列腺切除而接受治疗满 5 年的 147 例前列腺癌患者,按治疗方式分为三组;A 组 43 例单纯采用间歇性内分泌治疗;B 组 31 例单纯采用近距离¹²⁵I 粒子植入;C 组 73 例施行近距离¹²⁵I 粒子植入+间歇性内分泌治疗。比较三组患者的临床症状、PSA 变化情况、局部进展率、无事件生存率。**结果:**147 例患者,A 组 5 年生存率为 88.37%,无效率 13.95%,无事件生存率 16.28%;B 组生存率为 90.32%,无效率 22.58%,无事件生存率 32.26%;C 组生存率为 90.41%,无效率 6.85%,无事件生存率 34.25%。**结论:**近距离¹²⁵I 粒子植入+间歇性内分泌联合治疗作为前列腺癌的综合治疗手段,可以提高无事件生存率、增加治疗有效率、缩短内分泌治疗时间。

【关键词】 前列腺癌;近距放疗;内分泌治疗

【中图分类号】 R737.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2012)07-0522-04

The joint application of brachytherapy and intermittent hormonal therapy in treating prostate cancer

LI Qing LIANG Mingchuan JIANG Yongguang WANG Yongxin LIU Junming

(Department of Urology, Beijing Anzhen Hospital, Beijing, 100029, China)

Corresponding author: Li Qing, E-mail: leeching@holine.com

Abstract Objective: Analysis and comparison of ¹²⁵I seed implantation and intermittent endocrine therapy for prostate cancer. **Method:** Between January 2001 and February 2011, The clinic records of 147 men with prostate carcinoma who had not received radical prostatectomy, were divided into 3 groups according to the treatment; Group A consists of 43 cases that received simple use of intermittent endocrine therapy; Group B consists of 31 patients who received ¹²⁵I brachytherapy; Group C contains 73 patients who underwent ¹²⁵I brachytherapy plus intermittent endocrine therapy. To compare with the three groups include clinical symptoms, PSA changes, local progression rate, and event-free survival. **Result:** 147 cases were followed up ≥ 5 years. Group A 5-year survival rate was 88.37%, 13.95% inefficiency, event-free survival rate was 16.28%; Group B survival rate was 90.32%, 22.58% inefficiency, event-free survival rate was 32.26%; Group C survival rate was 90.41%, inefficiency of 6.85%, event-free survival rate of 34.25%. **Conclusion:** The close-¹²⁵I seed implantation and intermittent hormonal therapy as a comprehensive treatment of prostate cancer can improve event-free survival, increase treatment efficiency, shorten time to endocrine therapy.

Key words prostatic neoplasms; brachytherapy; endocrine therapy

前列腺癌在我国的发病率呈现出逐年上升趋势,患者被检出前列腺癌后,常因年纪较大(>70岁),合并症较多而不适宜行根治性前列腺切除术,内分泌治疗、放疗、化疗及等待性观察成为了选择。从目前文献看,内分泌治疗及放疗是无法进行根治性前列腺切除术的前列腺癌患者的一线治疗方案。

回顾自 2001 年 1 月~2011 年 2 月在我院未能接受根治性前列腺切除,而采用间歇性内分泌治疗、单纯性放射性粒子植入、放射性粒子植入+间歇性内分泌治疗的 241 例前列腺癌患者,剔除治疗未达 5 年的患者,剩余 147 例患者进行临床分析比

较,以评判近距放疗联合间歇性内分泌治疗的实际治疗效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 147 例,年龄 57~88 岁,平均 69 岁。所有患者均经前列腺穿刺,病理活检证实前列腺癌, Gleason 评分 2~4 分 30 例,5~6 分 41 例,7~10 分 76 例。经 B 超、MRI、骨扫描检查,采用 TNM 分期标准,结合 PSA 检查值,参照纽约 Mount Sinai 医院风险分级系统^[1],中、低危患者 51 例,高危患者 96 例。三组患者分组的基本情况如表 1 所示。

1.2 治疗方法

¹首都医科大学附属北京安贞医院泌尿外科(北京,100029)
通信作者:李青, E-mail: leeching@holine.com

表 1 三组前列腺癌患者基本情况

组别	例数	平均年龄/岁	治疗前前列腺 平均体积/ml	治疗前平均血清 PSA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	风险分级所占例数	
					中低危	高危
A 组(单纯内分泌治疗组)	43	71	59.2	102.7	15	28
B 组(单纯近距离放疗组)	31	68	57.1	86.7	9	22
C 组(联合治疗组)	73	70	56.3	110.2	27	46

147 例患者分别由于分期过晚、年龄过高(>70 岁)、合并症较重,不适于采用根治性前列腺切除术^[2,3]。由于经费原因、患者要求,由医生及患者家属决定,分别采用以下三种方式进行治疗。

A 组:43 例采用促黄体激素释放激素(LHRH)类似物(戈舍瑞林 3.6 mg 或亮丙瑞林 3.75 mg 每月 1 次皮下注射)+抗雄激素药物(比卡鲁胺 50 mg qd 或氟他胺 250 mg qd 口服),持续用药至少 4 个月,并每月监测血清 PSA,待其下降至 $<4 \mu\text{g/L}$,并维持最低值 2 个月后停药,治疗终止,进入间歇期。间歇期每 3 个月复查血清 PSA,每半年复查肝肾功能、影像学检查,每一年进行骨扫描检查,以观察 PSA 进展情况、局部进展及远处转移灶的情况。采用 Phoenix 定义标准^[4],当 PSA 检测值超过最低值 $2 \mu\text{g/L}$,即判定为生化复发,则进入第 2 个治疗周期,再次开始内分泌治疗。

B 组:31 例单纯采用近距离¹²⁵I 粒子植入,术前采用 MRI 扫描,应用三维治疗计划系统作术前预计划,确定治疗剂量及粒子数量,术前清洁灌肠。使用北京智博高科生物技术有限公司提供器械;丹麦 B-K 经直肠超声系统,美国 PROWESS 三维治疗计划系统,前列腺穿刺固定器,步进器模板,¹²⁵I 粒子种植器,¹²⁵I 粒子(长 4.5 mm,直径 0.8 mm,放射剂量 1.48 MBq,辐射半径 1.70 cm,半衰期 60 d,失效期 180 d)。患者给予全身麻醉,截石位,放置导尿管气囊注水 20 ml 固定于腹壁,气囊标识前列腺近端,模板法:将前列腺穿刺固定器与手术台连接,固定步进器模板及直肠超声探头,自前列腺底部至尖部每 5 mm 超声扫描采集前列腺断面图像,PROWESS 三维治疗计划系统绘制并自动生成符合处方剂量的粒子分布图,人工调整粒子分布,前列腺组织间照射剂量 145 Gy,尿道周围剂量 $\leq 80 \text{ Gy}$,直肠周围剂量 $\leq 60 \text{ Gy}$ 。超声引导下按模板行前列腺穿刺并种植¹²⁵I 粒子,术后复查 CT 进行剂量分布评估。术后每月复查血清 PSA,连续 3 次 PSA 升高,即为治疗失败,其余复查方法与 A 组相同。

C 组:73 例施行近距离¹²⁵I 粒子植入+间歇性内分泌治疗,手术方式与 B 组相同,间歇性内分泌治疗用药方法与 A 组相同,用药开始时间基本与手术同步(开始与术前 15 天~术后 7 天)。治疗后评估及复查与 A 组相同。

1.3 统计学方法

采用非随机同期对照研究,分别计算、比较三组间的 5 年生存率、特异性死亡率、无事件生存率(未发生转移或复发事件前的生存率)、PSA 值变化情况,及治疗后 PSA 到达最低值的时间,间歇期时间,采用 Excel 软件,分别使用卡方检验及 *t* 检验进行统计学处理。

2 结果

全部三组患者经过治疗后,情况均有不同程度的缓解。这些病例中治疗后血清 PSA 水平均出现下降。

A 组采用药物治疗后,6 例(13.95%)经过 1 年的治疗,血清 PSA 不能下降到治疗前的 50%,且有局部或远端进展,经查血清睾酮已达到去势水平($<50 \text{ ng/dl}$),确认为雄激素非依赖前列腺癌,遂放弃内分泌治疗。其余 37 例平均在用药后 7.51(6~11)个月,PSA 降至 $4 \mu\text{g/L}$ 以下,并于随后的 2~4 个月后停药,平均用药时间为 9.86(6~14)个月。治疗 5 年后,7 例于治疗终止后未出现复发,无事件生存率 16.28%(7/43);30 例于治疗终止后平均 9(6~13)个月出现生化复发。5 年内,全部 43 例中,2 例死于前列腺癌,3 例死于非前列腺癌相关疾病,5 年生存率为 88.37%。

B 组给予单纯采用近距离¹²⁵I 粒子植入,术后 10 例(32.26%)出现不同程度的尿路刺激症状、5 例(16.13%)出现会阴疼痛,1 例(3.22%)术后局部感染,总不良反应 41.94%(13/31)。治疗后复查,血清 PSA 不能下降到治疗前的 50%,且有局部或远端进展者 7 例,占 22.58%,2 例死于前列腺癌,1 例死于非前列腺癌相关疾病,5 年生存率为 90.32%,治疗 5 年后,无事件生存率 32.26%(10/31),这其中有 7 例均为中低危前列腺癌患者,3 例为高危患者。另外 14 例,在术后呈现不同程度的缓解,并于术后 9~21 个月(平均 17.15 个月)出现复发。

C 组施行近距离¹²⁵I 粒子植入+间歇性内分泌治疗,手术方式与 B 组相同,总不良反应 35.61%(26/73),治疗后复查,5 例(6.85%)血清 PSA 不能下降到治疗前的 50%,且治疗 1 年后血清睾酮已达到去势水平($<50 \text{ ng/dl}$),但 PSA 仍高于 $20 \mu\text{g/L}$,且有局部或远端进展。其余 68 例在平均用药 6.15(4~11)个月,PSA 降至 $4 \mu\text{g/L}$ 以下,并于

随后的 2~4 个月后停药,平均用药时间为 7.74(5~14)个月。3 例死于前列腺癌,4 例死于非前列腺癌相关疾病,5 年生存率为 90.41%,治疗 5 年后,无事件生存率 34.25%(25/73),其中有 16 例为中低危患者,9 例为高危患者。43 例于治疗后平均 13(10~16)个月出现生化复发。

三组间 PSA 的变化情况如图 1 所示。三组间

的 5 年生存率、治疗无效率、无事件生存率的相互比较如表 2 所示。单纯内分泌治疗组(A 组)与联合治疗组(C 组)在平均用药时间、复发例数及平均复发时间上的情况比较如表 3 所示,组间数据比较,用药时间及复发时间采用了 t 检验,复发例数的比较采用的是 χ^2 检验。

表 2 三组间 5 年生存率、治疗无效率、无事件生存率的比较

指标	A 组	B 组	C 组	A 组与 C 组比较(P 值)	B 组与 C 组比较(P 值)
5 年生存率/%	88.37	90.32	90.41	0.728	0.989
无事件生存率/%	16.28	32.26	34.25	0.037	0.844
治疗无效率/%	13.95	22.58	6.85	0.207	0.022

表 3 A 组与 C 组在用药时间和复发时间上的情况比较

分组	例数	平均用药时间/月	P 值	复发例数	P 值	平均复发时间/月	P 值
A 组	37	9.86	<0.01	30	0.058	9	<0.01
C 组	68	7.74		43		13	

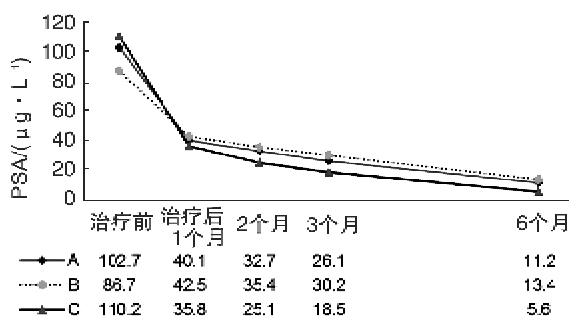


图 1 三组间 PSA 的变化情况

3 讨论

随着经济发展,人民生活水平的提高,前列腺癌在我国的发病率逐年增高。在欧洲,前列腺癌已成为老年男性最常见的恶性肿瘤,且发病率以每年 1% 的速度增加。由于缺少前瞻性随机临床研究,目前仍无法确定前列腺癌的最佳治疗方式。

近距离放疗开始于 1914 年,当时的主流观点是放疗对前列腺癌无效,即使有,疗效也很差,这使得近距离放疗进入临床的步伐停滞了近 30 年^[5]。随着以后技术的进步,近距离放疗已逐渐被医生和患者接受,据统计,自 2005 年开始,美国的局限性前列腺癌治疗中,近距离放疗的患者例数已经超过了前列腺癌根治手术的例数^[6]。

联合内分泌治疗的放射治疗最早来自于 GREEN 等^[7]采用雌二醇联合放疗治疗进展期前列腺癌,其结果是减少了肿瘤的体积,降低了局部进展率。放疗联合内分泌治疗的理论基础是基于放疗可以达到杀癌、减瘤的目的,配合内分泌治疗,能够进一步增加无事件生存率和 5 年生存率^[8]。

90 年代初,经直肠超声引导下¹²⁵I 放射性粒子植入正式应用于临床治疗前列腺癌,并取得了很好的疗效,对于中、低危前列腺癌,5 年无进展生存率达到 80%~97.5%^[9,10],但对于晚期,高危患者的治疗,是否采用近距离放疗仍有不同观点^[11]。

从我们回顾性观察中可以看出,单纯近距离放疗组(B 组)无事件生存率为 32.25%(10/31),这 10 例患者中,有 7 例术前诊断,为中、低前列腺癌,显示近距离放疗效果对于中、低前列腺癌的治疗值得肯定。单纯近距离放疗组治疗无效率 22.58%,与单纯内分泌组(13.95%)比较,差异无统计学意义($P=0.336$),这也提示近距离放疗的局限性。从 C 组我们发现,近距离放疗联合内分泌治疗,虽没有提高 5 年生存率,与单纯近距离放疗相比,也没有提高无事件生存率,但与单纯内分泌治疗组相比,提高了无事件生存率($P=0.037$),与单纯近距离放疗相比降低了治疗无效率($P=0.022$)而且与单纯内分泌治疗组相比,联合治疗可以缩短了用药时间(7.74:9.85, $P<0.01$),延长了间歇期时间(13:9, $P<0.01$),这样可以减少药物的使用量,降低骨质疏松、心血管疾病等副作用的发生率。

本研究为回顾性观察研究,治疗方法不是随机采用的,统计方法采用了非随机同期对照研究,这样统计结果可能会出现选择性偏倚,今后可能需要更多的样本、更长时间的观察来纠正其中一些未知的偏差,如有可能进行前瞻性随机对照研究,则能更好地进行观察和比较。就从目前的观察结果来看,我们认为在现代影像学支持下,应用三维治疗计划系统,采用前列腺穿刺固定器、步进器模板、¹²⁵I 粒子种植器进行的近距离放疗联合间歇性内分泌

治疗,是一项既能保留器官又能实现杰出的肿瘤控制的治疗方法,尤其对中、低危前列腺癌患者可以提高无事件生存率,达到生化治愈的效果;对于高危患者则能够缩短内分泌药物使用时间,减少药物使用量更快地进入间歇期,并延长间歇期时间,使患者得到更好的生活质量。

参考文献

- [1] SYLVESTER J E, BLASKO J C, GRIMM P D, et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer; the Seattle experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57: 944—952.
- [2] AUS G, HUGOSSON J, NORLÉN L. Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with noncurative intent[J]. *J Urol*, 1995, 154: 466—469.
- [3] AUS G, HUGOSSON J, NORLÉN L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent[J]. *J Urol*, 1995, 154: 460—465.
- [4] ROACH M 3rd, HANKS G, THAMES H JR, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer; recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65: 965—974.
- [5] HILLARIS B S, WHITMORE J R W F, BATATA M A, et al. Cancer of the prostate[M]//HILLARIS B S, editor. *Handbook of interstitial brachytherapy*. New York, NY: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1975: 219—233.
- [6] NADERI N, BEEK J V. Transperineal Permanent Brachytherapy of Localised Prostate Cancer[J]. *European Urology Supplements*, 2008, 12: 732—741.
- [7] GREEN N, BODNER H, BROTH E, et al. Improved control of bulky prostate carcinoma with sequential estrogen and radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984, 10: 971—976.
- [8] CROOK J, LUDGATE C, MALONE S, et al. Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional—dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73: 327—333.
- [9] BLASKO J C, GRIMM P D, SYLVESTER J E, et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma[J]. *Int J Radiation Oncology Bio Phys*, 2000, 46: 839—850.
- [10] MERRICK G S, BUTLER W M, GALBREATH R W, et al. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51: 41—48.
- [11] ZELEFSKY M J, WALLNER K E, LING C C, et al. Comparison of the 5-Year Outcome and Morbidity of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Versus Transperineal Permanent Iodine-125 Implantation for Early-Stage Prostatic Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17, 2: 517—520.

(收稿日期: 2011-04-02)

(上接第 521 页)

col, 2006, 94: 385—391.

- [2] HARIK L R, MERINO C, COINDRE J M, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the bladder; a clinicopathologic study of 42 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 787—794.
- [3] SCHNEIDER G, AHLHELM F, ALTMAYER K, et al. Rare pseudotumors of the urinary bladder in childhood[J]. *Eur Radiol*, 2001, 11: 1024—1029.
- [4] HOJO H, NEWTON WA JR, HAMOUDI A B, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic tumor of the urinary bladder in children; a study of 11 cases with review of the literature. An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study[J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19: 1224—1236.
- [5] COFFIN C M, WATTERSON J, PRIEST J R, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19: 859—872.
- [6] SHANKS J H, ICZKOWSKI K A. Spindle cell lesions of the bladder and urinary tract. Histopathology[J]. 2009, 55: 491—504.
- [7] ASANUMA H, NAKAI H, SHISHIDO S, et al. Inflammatory pseudotumor of the bladder in neonates[J]. *Int J Urol*, 2000, 7: 421—424.
- [8] HOUBEN C H, CHAN A, LEE K H, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder in children; what can be expected[J]? *Pediatr Surg Int*, 2007, 23: 815—819.
- [9] HARIK L R, MERINO C, COINDRE J M, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the bladder; a clinicopathologic study of 42 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 787—794.

(收稿日期: 2011-03-27)