

放射性粒子植入治疗前列腺癌的研究进展*

郝颖^{1,2} 张青² 郭宏骞^{1,2}

[摘要] 前列腺癌(prostate cancer, PCa)是发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤,是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤。粒子植入全称为“放射性粒子植入治疗技术”,是一种将¹²⁵I 或¹⁰³Pd 等含放射性的粒子按计划植入肿瘤内部以摧毁肿瘤的治疗手段。现代前列腺粒子植入治疗是一种经会阴、经直肠超声引导的技术,具有微创、损伤小、术后恢复快、最大程度地保留前列腺功能及尿道功能等优势。本文将从粒子植入的定位手段、单一治疗和联合治疗的疗效、并发症及其他相关研究等方面探讨粒子植入治疗的潜力、患者选择及未来的发展方向。

[关键词] 前列腺癌;近距离放射治疗;粒子植入

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.02.016

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Research progress of radioactive particle implantation in treatment of prostate cancer

HAO Ying^{1,2} ZHANG Qing² GUO Hongqian^{1,2}

(¹Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Jiangsu University, Nanjing, 210000, China; ²Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital)

Corresponding author: GUO Hongqian, E-mail: dr.ghq@nju.edu.cn

Abstract Prostate cancer (PCa) is an epithelial malignant tumor that occurs in the prostate, and is a common malignant tumor of the male genitourinary system. Particle implantation, which stands for "radioactive particle implantation therapy technology" is a treatment that implants radioactive particles such as ¹²⁵I or ¹⁰³Pd into the tumor as planned to destroy the tumor. Modern prostate particle implantation is a technique under the guidance of transperineal and transrectal ultrasound, which has the advantages of minimal invasion, small injury, quick post-operative recovery, and maximum preservation of the functions of prostate and urethral. This article will discuss the potential of particle implantation, patient selection and future development direction from the aspects of positioning means of particle implantation, efficacy of single therapy and combination therapy, complications and other related studies.

Key words prostate cancer; brachytherapy; particle implantation

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性泌尿生殖系统常见的肿瘤之一。国际癌症研究机构最新发布的全球癌症统计数据:2020 年全球新发 PCa 超过 140 万,占新发癌症的 7.3%,位于乳腺癌及肺癌之后,位列第三^[1]。放射性粒子植入治疗是将含有放射性的微型封闭粒子源,按植入前制定的治疗计划,以一定的方式直接植入到肿瘤、受浸润或转移的组织中,最大限度地提高病灶部位放射性剂量分布,在提高疗效的同时极大降低正常组织的受照射剂量及不良反应。目前,粒子植入治疗作为临床 PCa 的治疗方案之一,在定位手段、联合治疗、剂量计算等方面依旧具有不小的提升空间。

1 粒子植入发展概述

PCa 是粒子植入治疗最早应用的肿瘤之一。经会阴阴路入及经直肠超声引导下粒子植入技术,大大提高了定位准确性,成为粒子植入治疗的基石并沿用至今。21 世纪初,我国先后摘译了对耻骨后粒子植入及经会阴植入的 PCa 患者进行长期随访的结果,肯定了经会阴粒子植入治疗 PCa 的有效性^[2-3]。根据最新的指南^[4],粒子植入可以单独用于治疗低风险和部分中风险 PCa,也可以以剂量递增的方案或联合外放射治疗(external beam radiation therapy, EBRT)中、高危 PCa。在患者选择方面,除了确保没有可检测到的转移灶、良好的泌尿功能和预期寿命>10 年之外,还提出了新的适应证:①如果耻骨弓的干扰较小,大体积腺体(>60 mL)也可以使用粒子治疗;②局部晚期 PCa(T3 期)接受粒子植入强化治疗,肿瘤预后良好;③既往

*基金项目:中德合作交流项目(No:M-0670)

¹ 江苏大学鼓楼临床医学院泌尿外科(南京,210000)

² 南京鼓楼医院泌尿外科

通信作者:郭宏骞, E-mail: dr.ghq@nju.edu.cn

有流出道梗阻治疗的患者,可以进行粒子植入治疗,但应该注意剂量分布;④前列腺钙化对高剂量粒子植入的剂量学的影响可以忽略不计。当考虑对大体积前列腺(>60 mL)使用粒子植入治疗时,注意 T3 期可以考虑粒子植入联合外放射治疗,经尿道前列腺切除术及钬激光前列腺剜除术不是粒子植入的禁忌证,前列腺广泛钙化时首选高剂量率(high-dose-rate, HDR)粒子植入。

2 粒子植入治疗的定位手段

靶区勾勒、粒子准确植入定位点是粒子植入治疗充分发挥疗效的关键。超声、CT、MRI,包括新兴的检查技术,如 PET-CT 等相继被应用于粒子植入治疗的定位过程。这些影像学检查各有其优点及局限性,单一影像可以提供的临床资料依旧有限。因此,许多研究者进行了影像学联合的临床研究。目前有报道的联合方案包括但不限于超声联合 CT、CT-MRI、MRI 联合 SPECT-CT 等^[5]。Grajales 等^[6]创新性提出使用多模态图像配准和电磁(EM)跟踪 2 种技术以支持肿瘤的靶向定位程序。他们评估了工作流程的效率和 EM 导管重建的准确度等。虽然图像配准仍然存在误差,但 EM 导管重建得到计算的和实际的定位点之间的平均差异为 0.8 mm,同时使临床使用不可见或部分可见的导管成为可能,平均手术时间为 38 min。Nosrati 等^[7]则在 MRI 的基础上加入了优化的定量敏感性映射技术(quantitative susceptibility mapping, QSM)及无监督机器学习算法,在构建的 20 个含有¹²⁵I 粒子和钙化灶的前列腺模型上,扫描并计算粒子数、粒子位置及辐射方向。3T 和 1.5T MR 估计的粒子位置与基于 CT 的标准粒子检测算法基本完全一致(最大相差 0.7 mm)。估计的辐射方向与实际取向高度相关($R>0.98$)。

目前,临床依旧多以单一影像学方案定位及描绘靶区,影像联合的方式可能由于其经济成本暂时未能广泛应用于临床,新的定位方式还需要走出模型,进入临床验证其有效性。但是,随着科技的进步,这些定位方案或许将把粒子植入治疗继续推上一个台阶,推向更加精准的时代。

3 粒子植入的单一治疗和联合治疗

3.1 单一治疗

粒子植入单一治疗分为低剂量(low-dose-rate brachytherapy, LDR-BT)永久植入及高剂量(high-dose-rate brachytherapy, HDR-BT)分批次限时植入。来自瑞士的 12 个中心和皇家萨里医院的 2 个前瞻性队列都证实了 LDR-BT 对局部 PCa 的出色疗效^[8-9]。Gleason $\leq 3+4$ ($P=0.03$,对数秩检验)和初始 PSA 水平为 <10 ng/mL($P<0.001$)时,患者的生化无复发生存率(biochemical recurrence-free survival, BRFS)更高。2~3 年后,功能

结局可以恢复到接近基线水平。在植入后 15 年,总体和 PCa 特异性生存率分别为 81%和 95%。非 PCa 和 PCa 的 15 年累计死亡率分别为 14%和 5%。关于 HDR-BT,研究者多认为其对低风险 PCa 的治疗效果更好,对中高风险 PCa 的治疗效果可以接受^[10-11]。3~5 年低风险 BRFS 可以达到 95%~100%,中风险可以达到 86%~90%,高风险为 75%~87%,几乎没有 3 级以上的毒性事件。但也有数据表明 19 Gy 的单次 HDR-BT 单药治疗,有 77.5%的复发^[12]。Siddiqui 等^[13]同样用 19 Gy 的单次 HDR-BT 单药治疗大多为 T1 期前列腺癌的 68 例患者,得到的 5 年 BRFS 仅为 77.2%。或许最佳的单次 HDR-BT 剂量仍需要继续探索。在治疗结局方面, LDR-BT 和 HDR-BT 效果相当, LDR-BT 急性期 ≥ 2 级的泌尿生殖系统(genitourinary system, GU)毒性发生率高于 HDR-BT,但远期的累积发生率相当^[14],在作为挽救性治疗时,二者也表现出相似的疗效和毒性结果^[15]。

和临床其他标准的治疗手段相比,粒子植入治疗也可以取得至少非劣效的治疗效果。与根治性 PCa 切除术相比,经直肠路径植入¹²⁵I 粒子治疗局限性 PCa 疗效满意,且具有创伤小、恢复快、对正常组织损伤低,不影响骨髓造血活性等优势^[16]。与 EBRT 相比, LDR-BT 具有更高的胃肠道和 GU 毒性, HDR-BT 具有更严重的 GU 毒性。但 HDR-BT 的骨骼相关事件发生率和前列腺癌特异性死亡率(prostate cancer-specific mortality, PCSM)低于 EBRT 单独治疗^[17]。粒子植入治疗与近年新兴发展的立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)也有相似的 5 年生化控制率和 GU 毒性^[18]。与综合增强体积弧形疗法有相似的周围器官毒性和生活质量结局,甚至 HDR-BT 实现了更高的平均和最大肿瘤控制量^[19]。

3.2 联合内分泌治疗

内分泌治疗自提出开始就不断应用于各类 PCa 治疗的联合治疗,显示出极强的适配性。其联合粒子植入治疗相较于单纯的内分泌治疗,在中高危 PCa 的治疗中更具优势。可以更快地降低 PSA 水平,提高 2 年 PSA-无进展生存期(progress free survival, PFS)率^[20]。在中高危高龄 PCa 患者中得到相似的结果,联合组患者在治疗后 6、12、24 个月时的 PSA 水平均低于对照组;在治疗 12、24 个月时的 IPSS 评分低于对照组;在治疗后 24 个月的最大尿流率高于对照组^[21]。在转移性 PCa 患者群中,二者均可在 PFS、3 年及 5 年总生存率等指标上取得一定疗效。但联合组可以给患者带来更长的 PFS^[22]。然而,也有研究提出:对于接受 LDR-BT 的中危 PCa 患者,二者联合治疗在生化控制方面没有更多益处,反而可能由于心脏死亡风险增加

而降低总生存率。但在低危 PCa 患者中没有这样的结果^[23]。这样的现象可能由于患者的年龄分布差距,导致心脏相关危险因素的差异,进而造成偏倚。因此影响生存率的其他相关因素需要进一步的分析研究。

3.3 联合 EBRT

Hoskin 等^[24]和 Lee 等^[25]分别就粒子植入治疗联合 EBRT 的疗效和毒性进行了观察对比。联合治疗的无复发生存期(recurrence free survival, RFS)有显著改善(改善 21%);在 1 年时胃肠功能更差,3 年内排尿功能更差,但在第 36 个月时没有看到差异。一项对中危 PCa 患者进行粒子植入和 SBRT 联合治疗有效性的观察研究指出在随访期间,没有患者出现活检阳性或生化复发,且大部分的患者有不错的生活质量^[26]。HDR-BT 与 EBRT 联合治疗可使 PCSM 降低 3.6 倍,总体死亡率(OM)降低 1.6 倍^[27]。同时,粒子永久性植入联合 EBRT 是有效治疗 PCa 晚期骨转移的方法^[28]。通过这些研究可以发现,粒子植入治疗联合 EBRT 在肿瘤控制的有效性方面具有一定优势,但可能有更大的短期 GU 毒性。相关队列多为回顾性队列且样本量较小,无法确定结果的偏倚程度。根据目前的结果,粒子植入治疗联合 EBRT 值得更大样本的随机试验。

3.4 联合免疫治疗

近年来,放射治疗是否会对机体免疫微环境造成影响引起了研究者的好奇。Wang 等^[29]探索性研究了粒子植入治疗联合 EBRT 和 EBRT 单独使用后,患者内环境的免疫学变化,发现粒子植入后可以提高 T 细胞反应的潜力。通过对比粒子植入前后肿瘤微环境中免疫细胞的表达情况变化可以发现,经过粒子植入后,肿瘤细胞 PD-L1 表达率明显上调(95.8%, 22/23)且表达强度增加;CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD-1⁺ T 细胞表达均有不同程度的增加^[30]。在高危 PCa 患者中同时给予抗 PD-1(纳武利尤单抗)、HDR-BT 和雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)。总体而言,患者对纳武利尤单抗与 ADT 和 HDR-BT 联合治疗的耐受性较高。1 例患者在纳武利尤单抗第 2 个周期后出现 3 级剂量限制性毒性(丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶升高)。在纳武利尤单抗治疗 4 个周期后活检和 HDR-BT 后 1 个月活检的 6 个核心中有 ≥4 个未检测到残留肿瘤。在早期应答者中观察到组织中 CD⁸⁺ 和 FOXP³⁺/CD⁴⁺ T 细胞以及外周血中 CD⁴⁺ 效应 T 细胞增加^[31]。目前的研究表明,粒子植入治疗可以促进 PCa 患者的肿瘤免疫反应。在未来,联合免疫检查点阻断治疗或许可以成为 PCa 治疗的另一个方向。

3.5 联合其他治疗方式

关于粒子植入的联合治疗,还有一些有意思的研究。其与人参皂苷 Rg3 联合,结果显示联合组的有效率为 77.78%,高于对照组(单独人参皂苷 Rg3 治疗)的 50.00%;联合组治疗后的 PSA、前列腺体积、国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)及血清转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-α、TGF-β1、血管内皮生长因子水平均明显降低,最大尿流率明显升高,改善优于对照组;而直肠并发症和尿道并发症均明显低于对照组^[32]。一项随机对照试验证明了复方玄驹胶囊联合粒子植入治疗可以取得满意的效果(治愈率 72.7%,优于对照组的 26.3%)^[33]。在尿路合并症方面,粒子植入治疗与高频热疗联合,可以显著降低并发症发生率,使患者的生存质量得到了极大改善^[34]。粒子植入治疗联合锝 99-二甲基二磷酸盐治疗对 PCa 骨转移有良好的协同作用,能够有效缓解骨痛,提高治疗效果,在短期内亦可有效改善患者的生存质量^[35]。由此可见,粒子植入治疗的联合治疗拥有多种可能性,或许可以继续更多的相关研究来打开临床治疗 PCa 的思路。

4 并发症及不良事件

粒子植入治疗常见的并发症主要包括 GU 毒性、胃肠道毒性、性功能下降等。在已有的报道中,年龄、ADT、IPSS 评分是勃起功能障碍的主要危险因素^[36];使用 EBRT、高放射剂量、高血压和饮酒则是泌尿系统症状评分升高的危险因素^[37]。一项对 120 例 PCa 患者粒子植入后尿路并发症的 2 年随访研究分析显示:术后 1 个月内尿路 I 级和 II 级并发症发生率分别为 14.2%、5.8%;术后 3 个月分别降低至 5.0%、2.5%。术后无尿路 III 级和 IV 级并发症发生^[38]。研究者们也探讨了 PCa 粒子植入术后第二恶性肿瘤的发病率及相关因素。他们发现粒子植入治疗主要增加继发性膀胱癌的风险,在较小程度上增加直肠癌风险,其发病率均高于根治性前列腺切除术^[39]。也有研究认为粒子迁移与第二恶性肿瘤发生之间没有相关性^[40]。早年间,由于操作不规范、计划不严格、医生不重视等多方面原因,发生了很多粒子植入治疗相关的不良事件,主要为严重的直肠损伤、膀胱损伤、无法达到治疗剂量等。近年来,随着科技的发展,相关技术原因导致的不良事件减少,但仍需要医生仔细设计、小心操作,才能达到应有的治疗效果,同时减少并发症。

5 其他相关研究

5.1 治疗相关优化

在粒子植入治疗的发展过程中,不断有研究者就治疗过程提出优化。3P 悬臂式粒子植入机器人

的结构设计经过动力学验证具有较好的可靠性和稳定性^[41]。多层人工神经网络和遗传算法基于个体剂量-体积分析可以优化粒子植入治疗的相关参数^[42]。在剂量测定方面,基于体内剂量测定(使用放置在前列腺中央的微金属-氧化物-半导体型场效应管实现)的 3D 剂量重建用于 HDR-BT 是可行且有效的^[43]。Mountris 等^[44]开发了一种基于剂量-体积直方图的蒙特卡罗剂量学优化算法。Poder 等^[45]验证了 MOSkin 剂量计的准确性,用于测定粒子植入的剂量。在改善并发症方面,3D 打印的载药间隔条可以用来控制药物释放。在 PCa 小鼠模型中发现有载药间隔条的治疗效果更好,并且载药间隔条没有明显的全身毒性^[46]。直肠水凝胶间隔物放置可显著降低直肠剂量从而降低粒子植入造成的直肠毒性^[47]。通过这些研究结果,有理由相信粒子植入治疗拥有很大的进步发展空间,进一步加强疗效,减少并发症。

5.2 围术期护理及心理干预

全方位护理、优质护理、严密的围术期配合、患者教育等逐渐成为共识,有利于粒子植入治疗发挥最大效果、缩短手术时间、加快患者术后恢复、缩短住院时间、减少并发症、提升患者满意度等。纽曼式护理干预亦可改善患者的治疗情况及生存情况,降低再入院率等^[48]。同时,积极的心理干预及健康宣教有利于加强患者精神层面的防御能力,调动患者积极主动性,从而提升粒子植入治疗的效果。护理和心理干预的配合意味着将患者当作患病的整体的人来看待,重视患者可能存在的心理问题,可以使粒子植入治疗变成“两条腿走路”的治疗,从而提高治疗效果。

5.3 辐射防护

粒子因释放出低能量射线,会对医护人员及家属造成一定的辐射。患者在术后应穿铅衣或在病变部位覆盖铅橡胶布。根据测量结果,若患者穿 0.25 mm Pb 铅衣,医护人员尽量与患者保持 1.5 m 为佳。若需要近距离的医学操作或护理,患者遮盖 0.5 mm Pb 铅橡胶布为佳^[49]。同时建议患者在术后 2 个月内尽量与家庭成员,尤其是儿童保持 1 m 以上的距离,或穿戴铅防护用品。在家休息 1 个月后恢复工作,与同事的距离尽量 >1.5 m,尽量避免背对同事,有条件应穿戴铅防护用品^[50]。基于不伤害原则,在粒子植入治疗过程中,医务人员要保护好自身,同时重视患者的社会属性,避免造成辐射污染。

6 小结

目前,粒子植入治疗过程相对规范、完善。不论是单一治疗还是联合治疗都被证明有不错的疗效和可以接受的毒性反应。定位手段及剂量计算和测定等方面不断有新的设计和想法提出并验证。

多学科的合作探索也在稳步进行。但现有结果仍需更大队列、更严格的对照进行验证。新技术、新思路需要经过更完善的设计来走出实验室,走上临床,验证其有效性。未来,机器人若能应用于临床可能会大大提高植入准确率;对植入粒子进行改进或发掘更有潜力的粒子,如前列腺特异性膜抗原靶向粒子或免疫靶向粒子等,或许有机会进一步提高疗效。同时,应注意患者的护理和心理干预,预防辐射污染。综上,粒子植入治疗以其在各方面存在的提升空间及相较于手术的优势(功能保护)在 PCa 治疗方面可能存在巨大潜力。在未来,以精准治疗为基底,联合多学科协作的粒子植入治疗或许将更好地发挥其优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 杨勇. 耻骨后¹²⁵I 永久植入治疗局限性前列腺癌的长期随访结果[J]. *中华泌尿外科杂志*, 1997, 18(11): 701.
- [3] 聂影坤, 申亦宁. 经会阴植入¹²⁵I 粒子近距离治疗局限性前列腺癌[J]. *国外医学(临床放射学分册)*, 2001, 24(3): 191.
- [4] Henry A, Pieters BR, Siebert FA, et al. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines [J]. *Radiother Oncol*, 2022, 167: 244-251.
- [5] Nosrati R, Wronski M, Tseng CL, et al. Postimplant dosimetry of permanent prostate brachytherapy: comparison of MRI-only and CT-MRI fusion-based workflows [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(1): 206-215.
- [6] Grajales D, Kadoury S, Shams R, et al. Performance of an integrated multimodality image guidance and dose-planning system supporting tumor-targeted HDR brachytherapy for prostate cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2022, 166: 154-161.
- [7] Nosrati R, Soliman A, Safigholi H, et al. MRI-based automated detection of implanted low dose rate (LDR) brachytherapy seeds using quantitative susceptibility mapping (QSM) and unsupervised machine learning (ML) [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(3): 540-547.
- [8] Viktorin-Baier P, Putora PM, Schmid HP, et al. Long-term oncological and functional follow-up in low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: results from the prospective nationwide Swiss registry [J]. *BJU Int*, 2020, 125(6): 827-835.
- [9] Uribe-Lewis S, Uribe J, Bourke V, et al. Long-term survival after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: the Royal Surrey experience [J]. *BJU Int*, 2022, 129(6): 723-730.
- [10] Tharmalingam H, Tsang Y, Ostler P, et al. Single

- dose high-dose rate (HDR) brachytherapy (BT) as monotherapy for localised prostate cancer: early results of a UK national cohort study[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 143: 95-100.
- [11] Corkum M, Loblaw A, Hasan Y, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: late toxicity and patient reported outcomes from a randomized phase II clinical trial[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 156: 160-165.
- [12] Alayed Y, Loblaw A, McGuffin M, et al. Single-fraction HDR brachytherapy as monotherapy in low and intermediate risk prostate cancer: outcomes from two clinical trials with and without an MRI-guided boost[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 154: 29-35.
- [13] Siddiqui ZA, Gustafson GS, Ye H, et al. Five-year outcomes of a single-institution prospective trial of 19-gy single-fraction high-dose-rate brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(5): 1038-1044.
- [14] Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, et al. High-dose-rate brachytherapy monotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 132: 162-170.
- [15] Smith WH, Cesaretti J, Chin CP, et al. Salvage low dose rate brachytherapy for prostate cancer recurrence following definitive external beam radiation therapy[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 155: 42-47.
- [16] 辛宇鹏, 郭道宁, 邵红刚, 等. ^{125}I 粒子植入治疗前列腺癌的临床研究[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(11): 40-43.
- [17] Parry MG, Nossiter J, Sujenthiran A, et al. Impact of high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy boost on toxicity, functional and cancer outcomes in patients receiving external beam radiation therapy for prostate cancer: a national population-based study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(5): 1219-1229.
- [18] Gogineni E, Rana Z, Soberman D, et al. Biochemical control and toxicity outcomes of stereotactic body radiation therapy versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of low- and intermediate-risk prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(5): 1232-1242.
- [19] Sanmamed N, Lee J, Berlin A, et al. Tumor-targeted dose escalation for localized prostate cancer using MR-guided HDR brachytherapy (HDR) or integrated VMAT (IB-VMAT) boost: Dosimetry, toxicity and health related quality of life[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 149: 240-245.
- [20] 张建, 李春生, 高琳, 等. ^{125}I 放射性粒子植入联合间歇性内分泌治疗对前列腺癌的临床疗效[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(1): 77-80.
- [21] 崔崧, 陈惠庆, 宋继文, 等. ^{125}I 粒子植入联合内分泌治疗对中高危及高龄前列腺癌患者的治疗效果分析[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(12): 2147-2148.
- [22] 罗鹏伟, 王亮, 曹文锋, 等. ^{125}I 粒子植入联合最大限度雄激素阻断治疗转移性前列腺癌的临床远期随访研究[J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(1): 29-34.
- [23] Pickles T, Tyldesley S, Hamm J, et al. Brachytherapy for intermediate-risk prostate cancer, androgen deprivation, and the risk of death[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(1): 45-52.
- [24] Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: mature 12-year results[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 154: 214-219.
- [25] Lee DJ, Barocas DA, Zhao ZG, et al. Comparison of patient-reported outcomes after external beam radiation therapy and combined external beam with low-dose-rate brachytherapy boost in men with localized prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(1): 116-126.
- [26] Kollmeier MA, McBride S, Varghese M, et al. Low-dose-rate brachytherapy combined with ultrahypofractionated radiation therapy for clinically localized, intermediate-risk prostate cancer: results from a prospective trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(4): 905-913.
- [27] Wedde TB, Smästuen MC, Brabrand S, et al. Ten-year survival after High-Dose-Rate Brachytherapy combined with External Beam Radiation Therapy in high-risk prostate cancer: a comparison with the Norwegian SPCG-7 cohort[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 132: 211-217.
- [28] 陈波, 周荣升, 郝林, 等. ^{125}I 放射粒子永久性植入联合外放射治疗前列腺癌骨转移的疗效研究[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2018, 1(3): 21-25.
- [29] Wang H, Mendez LC, Morton G, et al. Immune cell profiling in Gleason 9 prostate cancer patients treated with brachytherapy versus external beam radiotherapy: an exploratory study[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 155: 80-85.
- [30] 王增增, 徐勇. ^{125}I 粒子植入放疗对前列腺癌免疫微环境影响的初步分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(4): 261-267.
- [31] Yuan ZG, Fernandez D, Dhillon J, et al. Proof-of-principle Phase I results of combining nivolumab with brachytherapy and external beam radiation therapy for Grade Group 5 prostate cancer: safety, feasibility, and exploratory analysis[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(1): 140-149.
- [32] 毕缓, 曾宇, 付水, 等. 人参皂苷 Rg3 联合 ^{125}I 粒子植入对中晚期前列腺癌的疗效及对患者血清 TGF 和 VEGF 的影响[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(3): 280-284.
- [33] 徐礼臻, 叶肖, 朱再生, 等. 复方玄驹胶囊用于前列腺癌 ^{125}I 粒子植入术后阳痿的疗效分析[J]. *中国性科学*, 2017, 26(1): 8-10.

- [34] 王欢,赵颖,谷爱丽,等.高频热疗对前列腺癌碘 125 粒子植入后尿路合并症的疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2021,24(5):514-518.
- [35] 曾萧贤,张国旭,张文文.¹²⁵I 粒子联合钼 99-二甲基二磷酸盐治疗前列腺癌骨转移的近期临床研究[J].中国临床实用医学,2019,10(5):20-24.
- [36] 张春霆,朱再生,罗荣利,等.前列腺癌粒子植入后性功能状况及危险因素分析[J].中国性科学,2017,26(8):5-7.
- [37] Stone NN,Winoker JS,Kaplan SA,et al. Factors influencing long-term urinary symptoms after prostate brachytherapy[J]. BJU Int,2018,122(5):831-836.
- [38] 赵佳晖,侯铸,罗勇,等.¹²⁵I 粒子植入术治疗前列腺癌尿路并发症的临床分析[J/OL].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2022,16(5):400-403.
- [39] Mazzone E,Mistretta FA,Knipper S,et al. Long-term incidence of secondary bladder and rectal cancer in patients treated with brachytherapy for localized prostate cancer; a large-scale population-based analysis [J]. BJU Int,2019,124(6):1006-1013.
- [40] Vigneault E,Martell K,Taussky D,et al. Does seed migration increase the risk of second malignancies in prostate cancer patients treated with iodine-125 loose seeds brachytherapy? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2018,100(5):1190-1194.
- [41] 张为玺,张永德,王彬,等.3P 悬臂式前列腺癌粒子植入机器人结构设计与仿真[J].北京工业大学学报,2022,48(1):8-15.
- [42] Rajković KM,Dabić-Stanković K,Stanković J,et al. Modelling and optimisation of treatment parameters in high-dose-rate mono brachytherapy for localised prostate carcinoma using a multilayer artificial neural network and a genetic algorithm:pilot study[J]. Comput Biol Med,2020,126:104045.
- [43] Jørgensen EB,Buus S,Bentzen L,et al. 3D dose reconstruction based on *in vivo* dosimetry for determining the dosimetric impact of geometric variations in high-dose-rate prostate brachytherapy [J]. Radiother Oncol,2022,171:62-68.
- [44] Mountris KA,Visvikis D,Bert J. DVH-based inverse planning using Monte Carlo dosimetry for LDR prostate brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2019,103(2):503-510.
- [45] Poder J,Howie A,Brown R,et al. Towards real time *in-vivo* rectal dosimetry during trans-rectal ultrasound based high dose rate prostate brachytherapy using MOSkin dosimeters[J]. Radiother Oncol,2020,151:273-279.
- [46] Hagan CT,Bloomquist C,Kim I,et al. Continuous liquid interface production of 3D printed drug-loaded spacers to improve prostate cancer brachytherapy treatment[J]. Acta Biomater,2022,148:163-170.
- [47] Teyateeti A,Grossman C,Kollmeier MA,et al. Influence of hydrogel spacer placement with prostate brachytherapy on rectal and urinary toxicity[J]. BJU Int,2022,129(3):337-344.
- [48] 倪红霞,费锋燕.纽曼式护理干预在内分泌联合¹²⁵I 粒子植入治疗局限性晚期前列腺癌患者中的应用[J].护理实践与研究,2019,16(9):82-84.
- [49] 孙建民,黄晓云,张舒翔.¹²⁵I 粒子植入治疗前列腺癌术中及术后医护人员受照水平评估[J].中国冶金工业医学杂志,2021,38(6):708-709.
- [50] 杨剑,耿建华,洪浩,等.¹²⁵I 粒子植入治疗的前列腺癌患者出院后对周围人员辐射水平的研究[J].中国医学装备,2018,15(4):23-27.

(收稿日期:2023-05-13)