

^{125}I 粒子前列腺植入近距离放射治疗去势抵抗性前列腺癌

栾阳 丁雪飞 顾晓 黄天宝 卢圣铭 陶华志

225001 扬州大学临床医学院、江苏省苏北人民医院泌尿外科

通信作者:丁雪飞, Email: xuefeid@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.010

【摘要】 目的 探讨 ^{125}I 粒子前列腺植入近距离放射治疗去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的临床疗效。方法 回顾性分析2010年2月至2015年12月间本院收治的28例CRPC患者的临床资料,根据治疗方案不同分为对照组(13例)和观察组(15例),分别行单纯内分泌治疗和超声引导下经会阴穿刺 ^{125}I 粒子植入联合内分泌治疗,比较2组患者术后前列腺特异性抗原(PSA)-无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和生活质量(生理功能、社会功能、总健康水平、一般躯体不适、尿路症状和治疗相关症状)。采用Kaplan-Meier分析和log-rank检验分析数据。结果 观察组患者中位PSA-PFS、OS分别为29(24,37)个月和37(32,50)个月,高于对照组的13(7,21)、19(14,23)个月($\chi^2=13.300$ 和19.362,均 $P<0.01$)。观察组患者生理功能、社会功能、总健康水平和一般躯体不适对应评分较对照组均有提高。结论 近距离放射治疗CRPC能有效延长患者生存期,且在一定程度上提高患者生活质量。

【关键词】 前列腺肿瘤;近距离放射疗法;碘放射性同位素

基金项目:江苏省卫生计生委科研项目(H201550)

^{125}I seeds implantation in patients with castration resistant prostate cancer Luan Yang, Ding Xuefei, Gu Xiao, Huang Tianbao, Lu Shengming, Tao Huazhi
Department of Urology, Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical School, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Ding Xuefei, Email: xuefeid@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of brachytherapy with ^{125}I seeds implantation in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC). **Methods** Twenty-eight patients with CRPC from February 2010 to December 2015 in Northern Jiangsu People's Hospital were analyzed retrospectively. Patients were divided into 2 groups according to different treatment methods. Control group ($n=13$) received endocrine therapy, and study group ($n=15$) underwent brachytherapy combined with endocrine therapy. The progression was defined as posttreatment prostate specific antigen (PSA) $\geq 125\%$ PSA of baseline level. PSA-progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and quality of life (physical functioning, social functioning, general health, general physical discomfort, urinary symptoms and treatment-related symptoms) of 2 groups were compared using Kaplan-Meier analysis and log-rank test. **Results** The median PSA-PFS and OS of study group were 29 (24, 37) months and 37 (32, 50) months respectively, both of them were longer than those of control group (13 (7, 21) months, 19 (14, 23) months; $\chi^2=13.300$, 19.362, both $P<0.01$). Comparing with control group, the physical functioning, social functioning, general health and general physical discomfort of study group were improved. **Conclusion** Brachytherapy can effectively prolong the survival of CRPC patients and improve the patients' life quality.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Brachytherapy; Iodine radioisotopes

Fund program: Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Commission of Health and Family Planning (H201550)

内分泌治疗是晚期前列腺癌的主要治疗方法,但一定的中位缓解期后,内分泌治疗敏感的前列腺癌可能转为去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)^[1],预后较差,患者中位生存期仅12~18个月^[2]。如何治疗CRPC患者是临床关注的焦点。本研究尝试应用 ^{125}I 粒子前列腺植入

治疗CRPC,现报道如下。

资料与方法

1.一般资料。回顾性分析苏州人民医院自2010年2月至2015年12月收治的28例CRPC患者的临床资料(表1)。患者均经病理学诊断为前列腺癌,内

分泌治疗 8~42(中位时间 21)个月进入 CRPC 阶段,临床分期均属 T₃N₀M₀ 期。本研究得到医院伦理委员会批准(2016KY-013)和患者知情同意。

2. 治疗方法。(1)根据治疗方案不同,将患者分为对照组(13 例)和观察组(15 例)。2 组均行内分泌治疗(比卡鲁胺片 50 mg,1 次/d);观察组接受内分泌治疗的同时行经会阴穿刺¹²⁵I 粒子植入治疗。

(2)前列腺癌近距离治疗。¹²⁵I 粒子由北京智博高科生物技术有限公司提供。术前行经直肠超声检查作预计划,明确需植入的¹²⁵I 粒子数量及粒子分布情况。粒子分布计划按照边缘布源法则,处方剂量 145 Gy,治疗剂量 D₉₀为 140~155 Gy, V₁₀₀≥90%。以 Mick 粒子植入器按术中计划将粒子推入前列腺内。制订粒子分布计划时间 10~15 min,平均 12 min;粒子植入时间 30~50 min,平均 35 min。共植入粒子 44~98 枚,平均 57 枚;总活度 569.8~1 450.4 MBq。植入后 24~48 h 行盆腔及胸部 X 线检查,观察粒子是否发生移位。留置尿管 2~5 d。术后 4 周行盆腔 CT 检查并进行剂量评估。

表 1 2 组前列腺癌患者的一般资料

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	基线 PSA ($\mu\text{g/L}$; $\bar{x} \pm s$)	前列腺体积 (ml; $\bar{x} \pm s$)	Gleason 分期 (分; $\bar{x} \pm s$)
对照组	13	71.3±5.4	76.1±22.5	71.2±14.3	8.0±0.9
观察组	15	69.2±7.5	89.4±24.1	67.9±12.7	8.5±0.7
<i>t</i> 值		-0.838	1.504	-0.647	1.652
<i>P</i> 值		0.410	0.145	0.523	0.110

注:PSA 为前列腺特异性抗原

3. 疗效评价。每月定期复查患者血常规、前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA; 正常参考值范围 <4 $\mu\text{g/L}$)和电解质水平,询问并记录期间的不良反应;通过主动复诊及电话方式对患者进行随访。记录患者 PSA-无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS);PSA 进展定义为患者 PSA 升高程度大于或等于治疗前基线水平的 25%;PSA-PFS 指从治疗后第 1 天至出现 PSA 进展的时间。采用 RAND 36 条健康量表评价患者生理功能和社会功能^[3];欧洲癌症研究与治疗组织生存质量的核心量表(European Organization for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire C30, EORTC QLQ-C30_V3.0)评价患者总健康水平和一般躯体不适^[4];EORTC QLQ-PR25 评价患者尿路症状和治疗相关症状^[5]。

4. 统计学处理。应用 SPSS 16.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;2 组

间均数比较采用两样本 *t* 检验。PSA-PFS 及 OS 数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Kaplan-Meier 分析,差异采用 log-rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生活质量评分采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,并采用 Mann-Whitney *u* 检验进行比较, $P < 0.017$ 为差异有统计学意义;评分中位数差值小于 10 被认为无临床相关恶化^[6]。

结 果

随访 7~74(中位时间 45)个月。2 组患者治疗前均无骨转移,随访期间观察组和对照组分别有 2 例和 3 例出现骨转移,2 组骨转移的发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.45, P = 0.31$);对骨转移者均予以唑来膦酸抑制骨破坏、缓解骨痛和诱导肿瘤细胞凋亡。

观察组与对照组中位 PSA-PFS 分别为 29(24, 37)和 13(7, 21)个月,差异有统计学意义($\chi^2 = 13.300, P < 0.01$;图 1A);观察组中位 OS 较对照组长,差异有统计学意义[37(32, 50)与 19(14, 23)个月; $\chi^2 = 19.362, P < 0.01$;图 1B]。

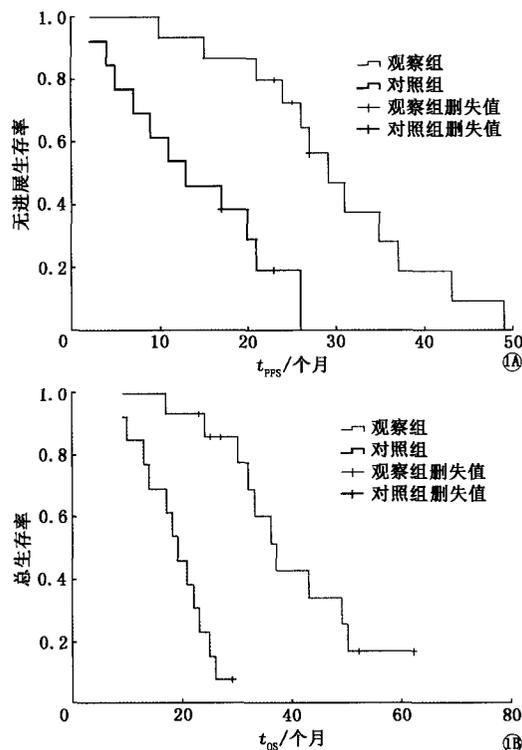


图 1 观察组(15 例)与对照组(13 例)前列腺癌患者的无进展生存期曲线(PFS, 1A)和总生存期(OS, 1B)曲线

治疗后 18 个月,观察组患者生理功能、总健康水平、一般躯体不适、尿路症状及治疗相关症状与治疗前比较,差异均有统计学意义($z = 2.351, 1.975, -2.232, -1.969$ 和 -2.205 ,均 $P < 0.017$;表 2);但由

表 2 2 组前列腺癌患者治疗前后生活质量多个指标评分的比较

 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	时间	生理功能(分)	社会功能(分)	总健康水平(分)	一般躯体不适(分)	尿路症状(分)	治疗相关症状(分)
观察组	15	治疗前	90(65,100)	95(50,100)	85(50,95)	6.8(0,29)	7.3(0,20)	6(0,12)
		治疗后 1 个月	85(55,95)	95(50,100)	83(47,95)	10.8(0,37)	21.0(4,61) ^a	6(0,27)
		治疗后 6 个月	85(50,95)	95(50,100)	78(42,90)	15.0(0,42)	18.9(8,54) ^a	7(0,35)
		治疗后 18 个月	85(45,95) ^a	95(60,100)	75(40,90) ^a	15.0(0,49) ^a	18.0(4,50) ^a	15(0,30) ^a
对照组	13	治疗前	90(60,100)	95(50,100)	83(53,95)	7.1(0,26)	6.1(0,17)	4(0,10)
		治疗后 1 个月	85(50,90)	90(50,100)	74(45,79)	15.0(0,47)	10.1(2,49) ^b	4(0,18)
		治疗后 6 个月	80(40,90) ^a	90(45,100)	65(35,75) ^{ab}	25.0(0,53) ^{ab}	17.4(2,50) ^a	5(0,22)
		治疗后 18 个月	75(35,85) ^{ab}	85(45,100) ^b	60(33,75) ^{ab}	28.0(0,61) ^{ab}	20.0(4,50) ^a	10(0,24) ^a

注:^a与治疗前比较, $P<0.017$; ^b与观察组同期比较, $P<0.017$

与与治疗前的中位数差值 <10 ,因此生理功能、一般躯体不适、治疗相关症状与治疗前相比无临床相关恶化。与对照组相比,观察组患者尿路症状在治疗后 1 个月与其差异有统计学意义($z=2.065, P=0.011$),且有临床相关恶化;而术后 6 个月与其差异则无统计学意义($z=1.443, P>0.05$),且无临床相关恶化。术后 18 个月,观察组患者生理功能、社会功能、总健康水平和一般躯体不适评分较对照组有明显提高($z=2.072, 1.734, 2.124$ 和 -2.137 , 均 $P<0.017$)。

讨 论

随着计算机治疗计划系统的开发运用,直肠超声引导下经会阴穿刺放射性粒子植入前列腺技术日趋成熟。Martinez 等^[7]对 700 例前列腺癌患者行¹²⁵I 粒子植入治疗,患者 5 年和 10 年总生存率分别为 94% 和 84%。Marshall 等^[8]分析了 2 495 例局限性前列腺癌近距离放射治疗患者的资料后,其中低危组 12 年无生化复发率为 90%。丁雪飞等^[9]分析高龄(平均年龄 80 岁)、低危、局限性前列腺癌患者资料,得出患者行近距离放射治疗后的 4 年无生化复发率为 91%,总体生存率为 83%,肿瘤特异生存率为 96%。樊晓栋等^[10]也发现局限性前列腺癌近距离放射治疗与根治性前列腺切除术疗效相当,且更具优势。因此为前列腺癌近距离治疗在 CRPC 患者中的应用提供了可能。

雄激素受体激活途径是 CRPC 的发生机制和治疗关键,抗雄激素药物对 CRPC 患者有效^[11]。另外,近距离放射治疗可能会恢复 CRPC 对激素的敏感性^[12]。因此,本研究以单纯内分泌治疗的患者作为对照,与近距离放射治疗联合内分泌治疗进行对比。研究结果显示,观察组 PSA-PFS 和 OS 较对照组分别延长了 16 和 18 个月,且 2 组间差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),说明近距离放射治疗对

CRPC 有效。观察组患者生理功能、总健康水平、一般躯体不适、尿路症状及治疗相关症状虽在治疗后 18 个月与治疗前相比差异有统计学意义(均 $P<0.017$),但生理功能、一般躯体不适及治疗相关症状与治疗前相比并无临床相关恶化。¹²⁵I 粒子植入术后,患者会有不同程度的尿路症状,而前列腺体积很小,因此笔者推断尿路症状的出现与粒子植入后前列腺部尿道慢性水肿、前列腺膀胱颈放射性纤维化有关^[13],这些症状可经 α -受体拮抗剂等治疗得到缓解^[14]。本研究中观察组患者尿路症状在治疗后 1 个月与对照组相比差异有统计学意义,且有临床相关恶化,但术后 6 个月与对照组相比,差异无统计学意义,且无临床相关恶化;观察组患者生理功能、社会功能、总健康水平和一般躯体不适较对照组明显提高,说明近距离放射治疗在一定程度上改善了 CRPC 患者的生活质量。

前列腺癌近距离放射治疗可控制 CRPC 患者前列腺病灶的发展,是有效、安全的治疗方法。本课题组下一步会继续积累病例,深入研究患者年龄、前列腺癌临床分期、Gleason 分期等对近距离放射治疗后患者 PSA-PFS 及 OS 的影响,从而实现 CRPC 患者进行个性化近距离放射治疗。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(2): 138-148. DOI:10.1056/NEJMoa1209096.
- [2] Gaya JM, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, et al. Current, new and novel therapy for castration-resistant prostate cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13(7): 819-827. DOI:10.1586/14737140.2013.811154.
- [3] Mattila K, Lahtela M, Hynynen M. Health-related quality of life following ambulatory surgery procedures: assessment by RAND-36[J]. BMC Anesthesiol, 2012, 12: 30. DOI:10.1186/1471-2253-12-30.
- [4] Giesinger JM, Kuijpers W, Young T, et al. Thresholds for clinical

- importance for four key domains of the EORTC QLQ-C30: physical functioning, emotional functioning, fatigue and pain [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14: 87. DOI:10.1186/s12955-016-0489-4.
- [5] O'Leary E, Drummond FJ, Gavin A, et al. Psychometric evaluation of the EORTC QLQ-PR25 questionnaire in assessing health-related quality of life in prostate cancer survivors: a curate's egg [J]. *Qual Life Res*, 2015, 24(9): 2219-2230. DOI:10.1007/s11136-015-0958-y.
- [6] Peters M, Maenhout M, van der Voort van Zyp JR, et al. Focal salvage iodine-125 brachytherapy for prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a retrospective study regarding toxicity, biochemical outcome and quality of life [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(1): 77-82. DOI:10.1016/j.radonc.2014.06.013.
- [7] Martinez E, Daidone A, Gutierrez C, et al. Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: long-term outcomes in a 700 patient cohort [J]. *Brachytherapy*, 2015, 14(2): 166-172. DOI:10.1016/j.brachy.2014.11.015.
- [8] Marshall RA, Buckstein M, Stone NN, et al. Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center [J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(1): 38. e1-7. DOI:10.1016/j.urolonc.2013.03.004.
- [9] 丁雪飞,周广臣,顾晓. 高龄前列腺癌患者¹²⁵I 近距离放射治疗的疗效分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014, 35(3): 187-190. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2014.03.007.
- Ding XF, Zhou GC, Gu X. Application of ¹²⁵I implantation in the elderly prostate cancer patients [J]. *Chin J Urol*, 2014, 35(3): 187-190. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2014.03.007.
- [10] 樊晓栋,姜庆,袁耿彪,等. 近距离放射治疗与根治性前列腺切除术治疗局限性前列腺癌疗效的 Meta 分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(1): 50-53. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.01.015.
- Fan XD, Jiang Q, Yuan GB, et al. Meta-analysis of comparison between brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(1): 50-53. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.01.015.
- [11] Taplin ME. Secondary hormone therapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2013, 27(5): 371-372.
- [12] Smith D, Plowman PN. Recovery of hormone sensitivity after salvage brachytherapy for hormone refractory localized prostate cancer [J]. *Int Braz J Urol*, 2010, 36(3): 283-291. DOI:10.1590/S1677-55382010000300004.
- [13] Meyer JP, Bell CR, Elwell C, et al. Brachytherapy for prostate cancer: is the pretreatment prostate volume important? [J]. *BJU Int*, 2008, 102(11): 1585-1588. DOI:10.1111/j.1464-410X.2008.07874.x.
- [14] Yu YD, Kang MH, Choi CI, et al. Clinical efficacy of combination therapy with an alpha blocker and low-dose sildenafil on post-therapy lower urinary tract symptoms after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer [J]. *World J Urol*, 2016, 34(9): 1269-1274. DOI:10.1007/s00345-016-1777-7.

(收稿日期:2017-07-01)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关论文中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示。具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中,应先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;但如同一计量单位反复出现,可在首次出现时注出法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列法定计量单位数值。凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可使用 mm Hg 或 $\text{cm H}_2\text{O}$ 为计量单位,但首次使用时注明与 kPa 的换算系数。原子量改为相对原子质量 (A_r)。分子量改为相对分子质量 (M_r)。关于浓度,只有“B 的物质的量浓度”(B 代表物质的基本单元)可以称为“B 的浓度(c_B)”,定义为“B 的物质的量除以混合物的体积”,单位为“ mol/m^3 ”或“ mol/L ”。正确使用以下量的名称:(1)以 B 的体积分数(φ_B)取代习用的 B 的体积百分浓度(V/V);(2)以 B 的质量分数(ω_B)取代习用的 B 的质量百分浓度(W/W 或 m/m);(3)以 B 的质量浓度(ρ_B)取代习用的以“ W/V ”或“ m/V ”表示的浓度,单位为“ kg/L ”或“ kg/m^3 ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A ,” A ”为斜体字。

本刊编辑部