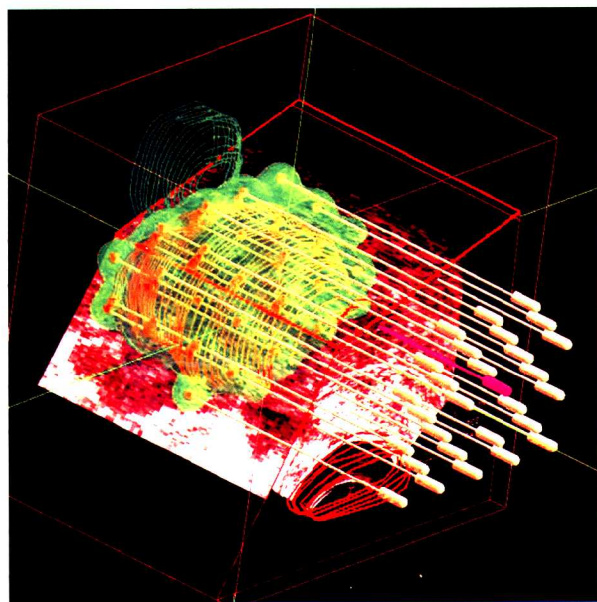


放射生物学与肿瘤治疗

主编 王俊杰
黄毅
马力文

放射性粒子 种植治疗 前列腺癌



北京医科大学出版社

R737.25/WIT

学出版社

放射性粒子种植治疗前列腺癌

主编 王俊杰 黄 毅 马力文

编者

贾廷珍	教授	北京大学第三医院肿瘤治疗中心
王文学	教授	北京大学第三医院肿瘤治疗中心
马力文	副主任医师	北京大学第三医院肿瘤治疗中心
王俊杰	副教授	北京大学第三医院肿瘤治疗中心
朱丽红	主治医师	北京大学第三医院肿瘤治疗中心
庄永志	主治医师	北京大学第三医院肿瘤治疗中心
黄 毅	副主任医师	北京大学第三医院泌尿外科
唐劲天	教授	中日友好医院临床医学研究所
康静波	副主任医师	中国人民解放军海军总医院放疗科
张新华	医学硕士	北京飞天兆业公司
王若雨	副主任医师	大连医科大学附属二院放疗科

北京医科大学出版社

FANGSHEXING LIZI ZHONGZHI
ZHILIAO QIANLIEXIANAI

图书在版编目 (CIP) 数据

放射性粒子种植治疗前列腺癌/王俊杰, 黄毅, 马力文主编. —北京: 北京医科大学出版社, 2002.4
ISBN 7-81071-257-8

I. 放… II. ①王… ②黄… ③马… III. 前列腺疾病: 癌—放射疗法 IV. R737.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 010502 号

北京医科大学出版社出版发行
(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内)
责任编辑: 胡永洁 赵 蔚
责任校对: 李月英 焦 娴
责任印制: 张京生

莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司印刷 新华书店经销

* * *

开本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 14.5 字数: 370 千字
2002 年 3 月第 1 版 2002 年 3 月第 1 次印刷 印数: 1 - 3000 册
定价: 32.00 元

版权所有 不得翻印

序

前列腺癌是发达国家男性常见的恶性肿瘤，前列腺癌在美国男性恶性肿瘤中发病率占第一位，死亡率占第二位。前列腺癌成为美国和一些欧洲国家防治癌症的重点内容。我国前列腺癌的发病率远比欧美各国低，但随着社会老龄化及生活水平日益提高，前列腺癌的发病率也有增高的趋势，防治前列腺癌自然成为老龄化中国防治癌症，保护中老年人健康长寿的内容之一。

在前列腺癌的治疗中，放射治疗居极为重要的地位，特别是对局部进展期前列腺癌及老年不适于手术的患者，放射治疗更成为治疗首选。近 10 年来，国外前列腺癌放射治疗始终围绕提高前列腺靶区局部剂量，以达到提高局部控制率的目的。普遍的做法是采用三维适形放疗的方法，但这样的结果仍然损伤部分直肠前壁或膀胱后壁，也不能避免复发或转移。其实能达到真正适形放疗的方法，应当算是近距离放射治疗中的放射活性粒子植入。据实验报告，采用放射性粒子植入所照射的靶体积仅是四野外照射靶体积的 $1/8 \sim 1/20$ 。放射性粒子植入所能达到的肿瘤靶区局部高剂量，对周围正常组织有很好的保护，都优于一般外照射的效果。国外特别是美国，对前列腺癌粒子植入进行了极为认真细致的研究，在临床上治疗了相当多的患者，取得了丰富的经验。

以王俊杰教授为首的北京大学第三医院年轻学者，与其他医院的专家，共同撰写了《放射性粒子种植治疗前列腺癌》一书。这本书搜集、参考了大量国外文献，去粗取精，结合撰写者的临床经验，详细论述前列腺癌的一般情况、放射性粒子治疗的物理学、放射性粒子种植治疗前列腺癌的临床应用等问题。作者详细介绍了不同放射性粒子的物理、生物学特性，临床植入时的操作步骤、注意事项，植入后可能产生的并发症，植入的放射防护等问题。作者还对当前前列腺粒子植入后可能发生的问题以问答方式进行阐述，颇有科普的味道。

本书由高水平的作者融汇放射肿瘤学的丰富知识，特别是利用前列腺癌做一支点，详细介绍与阐述近距离治疗中粒子植入的内容，有助于提高广大医务工作者、肿瘤医师、泌尿科医师及放射肿瘤医师有关肿瘤的知识，并拓宽医学生及广大读者的知识面。

作为王俊杰教授的同事，我很了解他的勤奋与刻苦，同时也为他深入钻研与创新的精神所感动与鼓舞。10 年来，他的脚步历历在目，我们从他主编的这本书中可以看出他的学识与聪智。正因为如此，我希望他和书中的其他年轻作者，不断提高与发展自己的学术水平，为肿瘤防治做出更大贡献。

王俊杰教授嘱我写序，我真正地感到莫大的荣幸。

申文江

2001.9.5

2001.9.5

前 言

前列腺癌是美国最高发恶性肿瘤之一，平均每 9 人中就有 1 人罹患此病，死亡率仅次于肺癌。在我国前列腺癌发病率虽低于西方国家，随着生活水平的提高，前列腺癌的发病率也有增高趋势。同时由于前列腺癌早期诊断技术的进展，早期诊断机会也得到明显的提高。前列腺癌治疗包括手术、外放疗、化学治疗、内分泌治疗和观察等待等。

1866 年 Kiicher 医生首先创立了经会阴前列腺癌根治性切除术，1904 年 H.H.Young 医生将这一手术方式进行改进，并使其完善，成为实用可行的临床治疗方法。但是术后尿失禁发生率和阳痿发生率高达 100%，使得外科手术在前列腺癌治疗中的地位受到挑战。普通外放疗与根治性切除术加内分泌治疗相比，5 年和 10 年生存率相似，但阳痿发生率仍高达 70%。三维适形放疗（3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT），是在保证不增加并发症的基础上，通过 CT 模拟定位、计算机三维治疗计划系统和立体定向技术，进一步提高靶区剂量，真正实现了肿瘤靶区剂量更高，周围正常组织损伤更小。但是尿道损伤仍无法避免。

放射性粒子组织间种植治疗前列腺癌始于 1901 年。早期使用的放射性核素为²²²Re、⁶⁰Co和¹⁹²Ir 等，由于这些核素释放中到高能 γ 射线，同时由于没有相应辅助设备和三维治疗计划系统的保证，临床应用对患者和工作人员造成了极大的损伤。20 世纪 80 年代后期，新的低能放射性核素如¹⁹⁸Au、¹²⁵I 和¹⁰³Pd 研制成功，计算机三维计划系统的出现和 CT、超声引导下精确定位系统的保证，使放射性粒子组织间种植治疗焕发了青春。临床应用具有肿瘤靶区剂量分布高度适形、均匀；周围正常组织损伤更小；操作简便，可在门诊进行；术后并发症发病率低等优点。近 5 年来这一技术在美国迅速普及推广，成为早期前列腺癌治疗标准。2000 年亚洲的韩国和泰国相继开展了这一技术。

1998 年我们就捕捉到这一国际前沿课题，历时 3 年多的精心准备和筹划。2001 年 11 月 19 日我们邀请到美国西南前列腺研究所首席教授 Garden Grado 来京讲学，并在北京大学第三医院指导泌尿外科黄毅副教授、超声诊断科张武教授、冉维强副教授和放射治疗科王俊杰副教授，完成我国第一例超声引导经会阴放射性¹²⁵I 粒子组织间永久种植治疗前列腺癌，术中共植入 68 颗¹²⁵I 粒子，术后 3 天患者安全出院，没有任何并发症。

为将粒子种植治疗技术全面引入我国，我们特意邀请了北京地区泌尿外科、放射治疗科和肿瘤内科医师对前列腺癌治疗现状和进展进行了系统的复习，并着重对美国前列腺癌的粒子种植治疗历史、现状和经验进行了较系统全面的介绍，旨在推进粒子治疗在我国的开展，造福广大肿瘤患者。

在本书编写过程中得到北京飞天兆业公司张新华副总经理的大力支持和协助，在此表示衷心的感谢。与此同时向给予我们这一课题组全体医护人员关心和支持的领导、同道表示良好的祝愿。由于此书编写过程中主要参考了国外经验，许多技术环节可能并不完全适应中国的具体情况，欢迎同道给予批评指正。谨以此书献给我成长过程中给予我力量、信心和勇气的前辈、师长和同道。

王俊杰

目 录

第一篇 总论

第一章	前列腺癌早期诊断	马力文 (1)
第二章	前列腺癌外科治疗	黄 毅 (8)
第三章	前列腺癌内科治疗	贾廷珍 (15)
第四章	前列腺癌外放射治疗	唐劲天 (27)
第五章	前列腺癌高剂量率核素近距离放射治疗	康静波 (34)
第六章	放射性粒子种植治疗前列腺癌的基本概念	王俊杰 (47)
第七章	前列腺癌基因治疗	庄永志 (74)

第二篇 粒子治疗的物理学基础

第一章	放射性 ^{125}I 粒子研制与生产	朱丽红 (87)
第二章	^{125}I 单个粒子	朱丽红 (92)
第三章	放射性粒子种植治疗的辅助设备	张新华 (97)
第四章	放射性粒子治疗前列腺癌的物理学	王俊杰 (100)

第三篇 粒子种植治疗前列腺癌临床应用

第一章	放射性粒子种植治疗前列腺癌的历史	王俊杰 (109)
第二章	放射性粒子种植治疗前列腺癌超声体积测量	王俊杰 (129)
第三章	放射性粒子种植治疗前列腺癌质量评估	王俊杰 (136)
第四章	^{198}Au 粒子种植治疗前列腺癌	王俊杰 (144)
第五章	超声引导下粒子种植治疗前列腺癌	王俊杰 (156)
第六章	放射性粒子种植治疗前列腺癌的并发症	王俊杰 (165)
第七章	放射性粒子种植治疗前列腺癌的放射防护	王文学 (173)
第八章	放射性粒子种植治疗前列腺癌问答	王俊杰 (183)
第九章	美国西雅图前列腺癌研究所粒子 治疗前列腺癌经验	王若雨 (192)
第十章	美国芝加哥前列腺癌治疗中心粒子 治疗前列腺癌经验	王俊杰 (202)

第十一章 美国近距离治疗学会推荐粒子种植

治疗前列腺癌标准	庄永志 (209)
附录 1 国际剂量标准 (SI) 单位	马力文 (220)
附录 2 放射性核素衰变规律	马力文 (221)
附录 3 放射性粒子治疗计划单	(225)

第一篇

总 论

第一章 前列腺癌早期诊断

前列腺癌是男性生殖系统常见的恶性肿瘤，在欧美占男性恶性肿瘤的第二位，其发病率在世界范围内差异很大，欧洲大多数国家为 20/10 万男性，美国约为 30/10 万男性，亚洲国家多低于 10/10 万男性。我国较少见，一般在 10/10 万男性以下，而且多数发现时已属晚期。近些年，随着人均寿命的延长，前列腺癌的发病率明显增高。据统计，80 岁以上男性，约 40% 的人存在潜伏性前列腺癌，70 岁以上者约为 25%，虽然尸体解剖组织学显示有前列腺癌，但是发展为临床癌者仅为极少数。

随着诊断方法的不断改进，如直肠指检、血清酸性磷酸酶、前列腺特异抗原测定和经直肠 B 超检查，使前列腺癌得以早期诊断。但大量潜伏性前列腺癌却难以检出，这就需要进一步寻找早期诊断更敏感、更可靠的方法。

一、前列腺癌发病相关因素

1. 年龄 年龄是一个非常重要的因素，前列腺癌多发生在 50 岁以上者。有文献报道，在尸解中发现 60 岁以上者约 1/3，70 岁以上者约 1/2，80 岁以上者约 3/4 存在着潜伏性前列腺癌，这些老年人血循环中及前列腺内的雄性激素水平偏高。

2. 生活习惯

(1) 饮食：许多研究证明，进食高热量、富含类胡萝卜素的食物，可能与前列腺癌的发病有关。还有学者发现，过量饮用咖啡和酒类与前列腺癌的发生亦有关。维生素 E、蔬菜、水果、谷类等，有防癌、减少前列腺癌发生的作用。

(2) 性活动：前列腺是受雄性激素调控的。研究发现，前列腺癌病人的性活动高于对照组，青春期开始越早、失去性功能的年龄越大，其前列腺癌发生的危险性也越大。

(3) 输精管结扎：据美国统计分析，尚未发现输精管结扎与前列腺癌的发生有关。

3. 人种 各类肤色人种之间，前列腺癌的发病率存在着明显差异，黑人发病率比白人明显增高，黄种人发病率最低。

4. 遗传因素 家族有前列腺癌患者的男性比其他人发生前列腺癌的机会高 3 倍，而且容易早年发病。澳大利亚报道，家族有前列腺癌史 50 岁以下发病者达 70%。

5. 肝脏疾病 大量临床资料提示前列腺癌的发生与性激素有关。有肝脏疾病的患者，由于肝脏对雌激素的灭活能力下降，雌激素水平增高，前列腺癌的发病率下降。

6. 前列腺增生 前列腺癌的发病与前列腺增生（BPH）是否有关一直存在争议。据瑞典统计，BPH 不增加发生前列腺癌的危险性，虽然二者均见于老年人，但 BPH 发生于尿道周围腺体，而前列腺癌则发生于包膜下腺体。因此，引起良性、恶性增生的起动因子可能并不相同。

二、肿瘤基因

肿瘤的发生与原癌基因和抑癌基因有关，如前者被激活或后者丢失抑癌功能之后，都可能促进肿瘤的发生。某些物质可以损伤 DNA，继而引起癌基因与抑癌基因的调控失衡，使细胞无限制增殖而形成癌瘤。

与前列腺癌发生有关的基因可能有 HER-2/neu、Ras、C-met、RB、p53、RBCA-1 基因。目前所得到的资料，癌基因异常表达，是致癌的主要病因还是癌形成后的结果，尚无肯定的结论。

应用免疫组化 LSAB 法，检测 15 例 BPH 和 35 例 PC 组织中 p53、Bcl-2 蛋白表达水平。结果发现，BPH 组与 PC 组中 p53、Bcl-2 蛋白的阳性表达率分别为 6.7%、13.3% 和 34.3%、42.9%。显示 PC 组 p53、Bcl-2 蛋白阳性率明显高于 BPH 组，且在分化差的肿瘤为高表达，在雄激素非依赖性 PC 中 p53、Bcl-2 蛋白表达水平高于雄激素依赖性 PC，并且发现 p53、Bcl-2 两者的阳性程度有相关性。这些结果提示，p53、Bcl-2 蛋白的表达与前列腺癌的发生、发展、分期、分级及预后有关。另一研究显示，Bcl-2 蛋白在 PC 中的表达与细胞凋亡呈负相关。人们还发现，抑癌基因 p16 在高分化的前列腺癌表达明显高于中、低分化的前列腺癌，随着前列腺癌恶性程度的增加，p16 蛋白表达阳性率显著降低。由此表明，p16 蛋白表达缺失可能是前列腺癌恶性程度高或是前列腺癌中晚期的表现。

三、生长因子

前列腺受雄激素的调控，但需要多肽类生长因子的介导。生长因子的调控失衡，也可促进前列腺癌。

多肽类生长因子是一种调节蛋白，介导细胞生长、分化及死亡，异位表达生长因子及受体，可影响细胞无限制地增殖而导致恶性变。与前列腺癌发生有关的生长因子主要是上皮样生长因子（EGF）、胰岛素样生长因子（IGF）、转移性生长因子（TGF- β ）、纤维细胞生长因子（FGF）等。生长因子的作用均与雄性激素作用有关，但雄性激素在细胞与细胞间的作用还不太清楚，有人认为雄性激素在前列腺的作用是通过各种生长因子的作用而产生的。前列腺癌细胞可有雄性激素依赖性生长及非依赖性生长。临床经验表明，当癌细胞最初由正常细胞转变时，已经有一部分细胞变成不依赖于雄性激素而生长，即癌组织中同时含有雄性激素敏感及不敏感的细胞。大多数前列腺癌都为混合性的，分析原因可能是有一部分前列腺癌患者对抗雄激素的治疗表现出不敏感。

四、前列腺癌的临床诊断

大多数前列腺癌都有一个相当长的潜伏时间，甚至终生不被发现。前列腺癌早期常无

症状，采用直肠指检、血清前列腺特异抗原测定和经直肠 B 超检查作为筛选诊断，前列腺癌的检出率可明显提高，但是这些病人中有相当一部分已非早期，预后不良，故急需进一步寻找早期诊断和估计预后的最佳方法。

（一）临床表现

前列腺癌早期无任何症状，只有当肿瘤增大到一定程度造成膀胱颈部梗阻时，可出现尿流缓慢、排尿困难、尿排不尽、尿流中断、尿急、尿频等，少见血尿。晚期发生周围组织浸润和远处转移时，则会出现相应的压迫症状，如双下肢肿、无尿、骨痛、截瘫、胸腔积液等。个别患者并无前列腺癌的原发症状，而以其他部位的转移癌就诊。

（二）直肠指检

直肠指检（DRE）是诊断前列腺癌的主要手段，对 45 岁以上男性行直肠指检可发现早期前列腺癌。如果检查时发现前列腺有结节，应高度怀疑前列腺癌。有报道认为，50 岁以上男性如果在前列腺部位触及结节，癌的可能性为 50%。但也有 10% ~ 20% 的前列腺癌患者在 DRE 时无任何发现（假阴性）。做前列腺直肠指检时，应注意前列腺的大小、外形、硬度等。前列腺增生一般为表面平滑、中等硬度；如果中央沟消失，结节坚硬、凹凸不平，则为前列腺癌的可能性大。同时还应注意与前列腺结石、结核、炎症相鉴别。

（三）实验室检查

1. 生化检查 目前对前列腺癌诊断有意义的检测指标主要有：前列腺特异抗原（PSA）、血清酸性磷酸酶（ACP）、前列腺特异性膜抗原（PSMA）、精浆蛋白（r-Sm）、血清肌酸激酶（CK-BB）、癌胚抗原（CEA）等，其中以 PSA 敏感性最强、特异性最高。其他检查如碱性磷酸酶（ALP）、乳酸脱氢酶同工酶（LDH）、尿内多胺物质（polyamine）等，主要对较晚期的前列腺癌（有骨转移者）可以反映肿瘤负荷，动态观察可以估计预后。

（1）PSA：是由前列腺上皮细胞产生的酶，分子量为 34 000 的大分子糖蛋白。它可以水解精液的凝块，存在于前列腺内质网和前列腺上皮细胞及其分泌物中，血液及精液内可测出。PSA 为一种特异性高、敏感性强的肿瘤标记物。目前认为 PSA 对前列腺癌诊断价值较其他指标均高。近几年对 PSA 做了大量的研究，希望能找出更敏感的方法，如 PSA 速度、PSA 密度（PSAD）及游离 PSA（free PSA）、总 PSA（total PSA）、游离 PSA/总 PSA，以求对前列腺癌的早期诊断有所帮助。

fPSA/t PSA：文献报道，对总 PSA 中等度增高的病人测定游离 PSA 与总 PSA 之比（fPSA/t PSA），在不可触摸的前列腺癌病人诊断上显示出优势；当总 PSA 水平在 4.0 ~ 10.0ng/ml 时，直肠指检未发现异常；fPSA/tPSA < 0.10 时，癌症的检出率很低，为 1.66%；而当 fPSA/t PSA > 0.22 时，癌症的检出率较高。fPSA/t PSA 测定可以对 tPSA 在 4 ~ 10ng/ml 直肠指检阴性的病人提高其诊断率，并且可以减少一些不必要的活检。

Taille A 报道分析 105 例病人样本，在 tPSA 为 4.0 ~ 10.0ng/ml 时，其良性和恶性前列腺疾病的病人 fPSA/t PSA 明显不同。Morote J 报道 74 例直肠指检正常，PSA 水平在 4.1 ~ 10 ng/ml 的病人都做前列腺活检，诊断前列腺增生（BPH）为 52 例，前列腺癌（PC）22 例，结果 BPH 平均 PSA 水平为 6.7ng/ml，PC 为 7.0ng/ml（ $P > 0.05$ ），BPH 平均 fPSA 为

18.9 ng/ml, PC 为 10.1ng/ml ($P < 0.005$)。

PSA 密度 (PSAD): PSAD 为另一项检测早期前列腺癌的方法,它是通过血清 PSA 与前列腺体积之比来测定的,即: $PSAD = \text{血清 PSA (ng/ml)} / \text{前列腺体积 (ml)}$,表示血清 PSA 浓度与前列腺体积的关系。

有报道认为,PSAD 对局限性前列腺癌的早期诊断较有价值,特别是在直肠指检 (DRE) 和/或经直肠超声检查 (TRUS) 为阴性而 $PSAD > 0.15$ 时,多次活检可能发现早期前列腺癌。

以 0.15 作为前列腺活检的 PSA 密度界值,特异性较高,敏感性低。以 0.10 作为界值,敏感性高,特异性差。

如果 $PSA < 4\text{ng/ml}$, DRE (-), 则活检阳性率仅 12% ~ 17%, 不必活检; 如果 $PSA > 10\text{ng/ml}$, 前列腺体积越小则阳性率越高; 如果 $PSA 4 \sim 9.9\text{ng/ml}$, DRE (-), B 超 (-), $PSAD 0.15$, 行活检则约 47% 漏诊。

PSA 与年龄的关系: PSA 正常值为 $0 \sim 4\text{ng/ml}$, 但以此作为所有年龄组患者前列腺癌危险因素的重要参考指标不够准确。对 50 岁以上患者应有不同的正常值, 可参考以下指标: 40 ~ 49 岁, $0 \sim 2.5\text{ng/ml}$; 50 ~ 59 岁, $0 \sim 3.5\text{ng/ml}$; 60 ~ 69 岁, $0 \sim 4.5\text{ng/ml}$; 70 ~ 79 岁, $0 \sim 6.5\text{ng/ml}$ 。

(2) PSMA: PSMA 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 含有 750 个氨基酸, 分子量为 100kD, 位于前列腺细胞膜内, 在前列腺癌及其转移灶中呈现高表达。大部分非前列腺组织不含有 PSMA, 只在脑、唾液腺、小肠中有少量表达。有研究发现, PSMA 的表达受到雄激素抑制, 去除雄激素后的前列腺癌患者 PSMA 表达上升。在前列腺癌组织中, 其表达水平与病情进展有明显的相关性。发生转移的、对激素治疗不敏感的、临床评分较高的病例表达水平明显高于病情稳定的病例, 因此认为其具有重要的临床意义。但是 PSMA 在血清中难以测出, 可以通过测定外周血中 PSM mRNA 来反映 PSM 的水平, 阳性率约为 62.3%。检测 PSM mRNA 有助于判定前列腺癌是否转移和复发。

(3) 酸性磷酸酶 (PAP): 前列腺细胞 (正常的或异常的)、红细胞、肝、肾及骨骼均可产生 PAP, 但是不同的组织可有不同的 PAP。现血清测定标本中共有 3 种 PAP: 血清酸性磷酸酶 (ACP)、血清总酸性磷酸酶 (TACP) 和前列腺血清酸性磷酸酶 (PSAP)。PSAP 测定对诊断前列腺癌较为敏感, 特别是有转移者。ACP 测定, 有报道 A、B 期肿瘤中 5%, C 期中 50%, D 期中 85% ACP 值升高, 有辅助诊断作用。另有报道认为, ACP 阳性率可达 73.7%。测定时应注意直肠检查、尿道内操作, 前列腺内有无出血等, 这可能会影响其测定值, 出现 TACP、PSAP 暂时性升高。

(4) 精浆蛋白 (r-Sm): r-Sm 是近年来新发现的一种比 PAP 更敏感的前列腺癌特异性标志物。据报道它与 PSA 在免疫化学结构上非常类似, 在血清反应中两者有交叉, 也有人认为它们是同一物质。目前认为血清 r-Sm 对前列腺癌的早期诊断有较大价值, 其阳性率可达 89%。如果 r-Sm 与 PAP 联合测定, 阳性率可提高到 92%。用 r-Sm 建立的放射免疫显像诊断技术, 对前列腺癌诊断有较高的敏感性, 优于 B 超、CT 等其他影像学检查方法。r-Sm 具有较高的组织特异性, 仅存在于正常或增生及前列腺癌组织中, 对于鉴别来源不明的癌有一定价值。

(5) 血清肌酸激酶 (CK-BB): CK-BB 是 CK 的主要类型, 有人报告, 在 BPH 时 CK -

BB 仅 8% 阳性，而在前列腺癌可有 89% 的阳性。如治疗有效，血清 CK-BB 可消失，对前列腺癌的诊断可能较 PAP 有更多的优点。

(6) 乳酸脱氢酶 (LDH): LDH 有 5 种同工酶，分别可反映心肌、骨骼肌、肝脏等不同脏器的损伤。正常的前列腺液中以 LDH₁ 为主，而前列腺癌时则以 LDH₅ 为主，定期检测 LDH 同工酶，如果有从 LDH₁ 向 LDH₅ 优势改变的倾向，则应密切注意前列腺癌的可能。前列腺癌患者 LDH₅/LDH₁ 的比值升高 80%，而在 BPH 者仅升高 10%，LDH₅/LDH₁ > 3 有诊断价值。

(7) 免疫蛋白分析：有研究发现，补体 C3、C4 和转铁蛋白浓度在前列腺癌及其他前列腺疾病中有明显差别。前列腺癌患者的前列腺液中补体 C3、C4 和转铁蛋白水平明显升高，有助于前列腺癌的诊断。

2. 前列腺液检查 采取前列腺液做涂片细胞学检查，其准确率较高，但按摩法可能引起肿瘤扩散，多不主张采用，可采用导管法检查，其阳性率可达 83.3%。

3. 尿液检查 由于前列腺的分泌物常可混入尿中一起排出，尿液涂片找癌细胞方法简单易做。但此法假阳性、假阴性的较多，只能作为辅助检查之一，不能代替其他检查。

(四) 穿刺活检

经会阴或经直肠穿刺活检术能提供细胞学的诊断依据，对于前列腺癌的早期诊断具有重要意义。比较两种方法其诊断准确率相同，此方法已应用数十年。近几年开展经直肠 B 超引导下穿刺活检，其准确率大为提高。

穿刺部位：以前列腺叶中部及外周带阳性率较高，外围区域的活检可使检出率较传统的方法提高 14% ~ 20%。每个低回声需要取 3 ~ 4 块活体，以免遗漏。

适应证：

- (1) DRE 阳性的；
- (2) DRE 阴性，PSA 4.1 ~ 10ng/ml，但年龄 > 50 岁；
- (3) PSA > 10ng/ml；
- (4) DRE 或 TRUS 可疑阳性，PSA 4.1 ~ 10ng/ml 者。

对于活检阴性结果的病人也不能完全除外癌症，因为 13% ~ 31% 病人最初检查阴性的，以后的活检都将发现肿瘤。

(五) 影像学检查

1. 超声检查 采用高频探头和灰阶显像技术经直肠对前列腺做出回声图。由于前列腺癌大多数 (约 70%) 发生于外周带，所以超声特征为外周带的低回声病灶，早期呈现形态不整的小山形、左右两侧腺体不对称，包膜中断或隆起；晚期则可见内部回声不均，呈块状，利用回声图像可以与前列腺增生相鉴别，记录其增大的程度和形态在早期诊断上有一定价值。

2. X 线检查 前列腺造影、精囊造影、淋巴造影、静脉肾盂造影等方法均为有创性检查，且多为较晚期的前列腺癌，肿块 < 1cm 或出现尿路梗阻，肾盂输尿管积水时方可检出，对早期前列腺癌的诊断意义不大。有些检查如淋巴造影等临床上已很少应用。

骨骼 X 线平片，前列腺癌出现骨转移时，当转移部位 40% 骨组织破坏后才能在 X 线

片上显示出来。前列腺癌的骨转移多为成骨性的,有时不易发现,但仔细观察可发现皮质断裂、边缘模糊,骨转移的部位多为骨盆、脊柱、肋骨、肩胛骨、颅骨等,检查时应注意包括这些部位。

3. 骨扫描 放射性核素扫描比 X 线平片能更早期发现骨转移病灶。23% X 线片阴性的患者骨扫描可有阳性发现。全身骨扫描可以观察各部位的骨骼,了解转移灶的部位、多少。现多用放射性核素⁹⁹Tc 通过 γ 摄影进行全身闪烁扫描,转移灶在图像上呈核素浓聚区,一般认为浓聚区 > 3 个点以上转移癌可能性较大。

血清 PSA 对新诊断的前列腺癌病人预测骨扫描的结果很有意义。在 852 例新病人,PSA < 10ng/ml 者占 66%,血清 PSA 水平分别为 10.1 ~ 15ng/ml 和 15.1 ~ 20ng/ml 的病人,因为转移而骨扫描阳性的可能性仅是 0.6% 和 2.6%。基于这些结果,对血清 PSA < 15ng/ml 的新病人可暂不做骨扫描。

另外,扫描结果需注意与其他骨骼良性疾病相鉴别,如骨外伤、退行性变等。

4. CT 和 MRI CT 和 MRI 对早期前列腺癌的诊断无帮助,但可以了解前列腺癌的浸润程度、范围,除外淋巴结转移,对临床分期有参考价值,最后仍需借助其他检查资料做出明确诊断。有一回顾性的文章报道 15 个研究中心 1354 例病人有 22% 的淋巴结转移,显示 CT、MRI 的敏感性为 36%,特异性 97%。

5. 放射性单克隆抗体 放射性单克隆抗体对前列腺特异膜抗原的检查已用在新病人的分期及确定治疗后复发的部位。¹¹¹In 标记的鼠单克隆抗体已用于测定淋巴结及其他软组织转移,其敏感性和特异性分别为 75% 和 86%,如果这项检查与 PSA 联合使用,将对淋巴结转移危险性的预测更有效。

目前,每年一次直肠指检及总的血清 PSA 测定对于 50 岁以上的男性及有前列腺癌高危因素的年轻男性都是必要的。所有 DRE 检查可疑的病例应行前列腺活检以做进一步评价。在年轻的男性中 PSA > 2.5ng/ml,应高度重视并进一步检查。对于 65 岁以上的老年男性,血清 PSA 在 4ng/ml 以上者应该考虑为异常,应行活检,并动态观察血清 PSA 的变化,对活检阴性者至少再重复一次活检,如果 PSA 每年上升超过 0.75ng/ml,PSAD > 0.10,或 fPSA 减少 < 20%,更应密切观察。

(马力文)

参 考 文 献

1. 郭应禄. 前列腺增生及前列腺癌. 北京: 人民卫生出版社, 1998
2. 汤钊猷. 现代肿瘤学. 上海: 上海医科大学出版, 1993
3. Morote J, Raventos CX. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10ng/ml. J Urol, 1997 Aug; 158 (2) :502 ~ 4
4. Anonymous. The early detection of prostate cancer. Can Oncol Nurs J, 1998; 8 (4) :262 ~ 264
5. Abrahamsson PA, Lilja H. Molecular forms of serum prostate - specific antigen. Urol Clin North Am, 1997; 24 (2) :353 ~ 365
6. Arcangeli CG, Ornstein DK. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. Urol Clin North Am, 1997; 24 (2) :299 ~ 306

7. Tibblin G, Welin L. The value of prostate specific antigen in early diagnosis of prostate cancer: the study of men born in 1913. *J Urol*, 1995; 154 (4) :1386 ~ 1389
8. Aaronson S. Growth factor and cancer. *Science*, 1991; 254:1146 ~ 1153
9. Story M. Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. *World J Urol*, 1996; 13:297 ~ 305
10. Schulze H. Biochemical profiles and hormone receptor in prostate cancer. *World J Urol*, 1991; 9:64
11. Steiner M S. Peptide growth factor in urology. *World J Urol*, 1995; 13:263
12. 李东, 王益鑫. 前列腺癌中 p53 和 Bcl-2 蛋白的表达及意义. *中华泌尿外科杂志*, 1998; 19 (9) :544 ~ 547
13. 邱启裕, 胡礼泉. 抑癌基因 p16 蛋白在人前列腺癌中的表达及意义. *临床泌尿外科杂志*, 1999; 14 (7) :309 ~ 310
14. 陈勇, 郑新民. 前列腺癌细胞凋亡与 Bcl-2 蛋白表达及其意义. *临床泌尿外科杂志*, 2000; 15 (5) :218 ~ 219
15. 张晓春. 前列腺特异抗原的浓度与密度在前列腺癌早期诊断中的比较. *中华泌尿外科杂志*, 1995; 16 (6) :378
16. 郝晓柯, 梁国栋. 精浆蛋白对前列腺癌诊断的意义. *中华泌尿外科杂志*, 1996; 17 (10) :615 ~ 617
17. Schroder FH. Screening, early detection, and treatment of prostate cancer: a European view. *Urology*, 1995; 46 (3 suppl A) : 62 ~ 70
18. Jacobsen SJ, Katusic SK. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate specific antigen testing. *JAMA*, 1995; 274 (18) :1445 ~ 1449
19. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, et al. Ability of serum prostate - specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology*, 1996; 47: 708 ~ 712
20. Oesterling JE, Martin SK, Bergstrahl EJ, et al. The use of prostate - specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *TAMA*, 1993; 269:57 ~ 60
21. Peter R Carroll. Clinically localized prostate cancer: A more rational approach to selecting therapy based on risk. *ASCO: Educational Book*, 2001; 495 ~ 502
22. Harewood LM, Cleeve LK. Carcinoma of the prostate: improved diagnosis by specific biopsy of the peripheral zone. *J Urol*, 1996; 155:424A

第二章 前列腺癌外科治疗

前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤，在美国，前列腺癌发病率位居首位，死亡率仅次于肺癌，并且近 10 年来发病率迅速上升，成倍增长，其中，黑人的发病率最高，白人次之，亚洲移民最低。在我国，随着对前列腺癌诊断水平的提高及人均寿命的增加，前列腺癌的发病率有逐年上升的趋势。因此，对于有关前列腺癌的基础及临床研究越来越受到世界各国医学界的重视，特别在欧美国家，给予大量的人力和物力的投入。对于早期局限性前列腺癌，外科根治性切除前列腺是最重要且有效的治疗手段之一，包括经会阴前列腺癌根治术，经耻骨后前列腺癌根治术及近 10 年发展起来的腹腔镜前列腺癌根治术，在手术方式及技巧方面均有一些突破。

一、根治性前列腺切除术的发展史

1866 年 Kiücher 首先开展了经会阴前列腺根治性切除术，1904 年 HH Young 在 Johns Hopkins 医院将这一术式进一步改进完善，使之成为实用可行的手术方法；1947 年由 Millin 开展了首例经耻骨后前列腺根治术，使之更易于掌握。虽然这两种术式均能有效治疗肿瘤，但手术可导致许多严重的并发症，如术中大量出血、术后阳痿、尿失禁，仅极少数的早期前列腺癌患者采纳手术治疗。直到 20 世纪 70 年代，一些学者为了解为什么该手术有如此多的并发症而进行了一系列有关前列腺及其邻近组织解剖学的研究，认识到了与手术相关的重要血管、神经的分布特征，使手术失血量减少，阳痿、尿失禁的发生率明显降低。1987 年 Walsh 开创出保留性功能的经耻骨后前列腺根治性切除术，使绝大部分病人在术后可保留正常的性功能，从那以后前列腺根治性切除逐渐得到推广。两种术式相比较，经会阴途径手术不能行盆腔淋巴结清扫，不利于肿瘤的分期，手术视野小，操作较为困难，并且术后不能常规保留性功能，因此现在大多数泌尿外科医生普遍采用经耻骨后途径行前列腺根治性切除术。

1992 年由 Schuessler 报道世界上第一例经腹腔镜的前列腺根治术。在当初，相对于开放手术，经腹腔镜手术耗时长，掌握较困难，对于这项新技术大家未给予足够的重视。最近几年，随着手术经验的积累，手术时间缩短，其优越性也逐渐显现，如手术视野放大 10~15 倍，较开放手术清晰，有利于解剖前列腺尖部及其周围的血管神经，手术创伤小，术后患者恢复快，因此越来越受到重视。

二、前列腺癌的临床分期与手术病例的选择

准确估计肿瘤病变的范围，有无周围组织浸润及转移性病变是前列腺癌分期的基本依据，这对于手术病例的选择、术后的疗效及进一步治疗均有重要意义。前列腺根治术可将局限于前列腺的肿瘤组织彻底切除，因此只有那些肿瘤局限于前列腺的病人是手术治疗的

最佳选择，同时还需结合病人的预期寿命、身体情况等因素。

前列腺癌的自然病程较为独特、变化多端、因人而异，不像其他肿瘤那样发展迅速，大多数患者肿瘤可以潜伏很长时间，甚至终生不被发现。早期前列腺癌常无症状，当肿瘤导致尿路梗阻时可出现尿频、尿急、排尿困难等与前列腺增生相似的症状；另外，还可出现血尿、会阴痛、腰腿痛、贫血等其他症状。一旦患者出现症状来院就诊时，多已发生转移，致使患者失去了治愈的机会。近年来运用前列腺特异抗原（PSA）作为前列腺癌的筛选瘤标，结合肛诊、直肠 B 超、活检来诊断前列腺癌，其检出率比未用 PSA 前提高了 70%，对局限于前列腺内的早期前列腺癌的诊断率提高了 1 倍，因此接受前列腺根治术的患者也大为增加。即使肛诊检查不到硬结，直肠 B 超也未发现肿瘤，若 PSA 超过 4 ~ 10ng/ml，采取系统活检于前列腺的 6 个不同部位，取材做病理检查，仍可能发现肿瘤，并且早期肿瘤的可能性较大。选择手术病例时首先要做细致的直肠指检，可以帮助了解前列腺大小、外形，有无不规则结节，肿块的大小、硬度，以及肿瘤在前列腺中侵犯的范围。检测两侧盆壁肿瘤侵犯的程度和固定度，还可帮助了解精囊浸润的情况。经直肠 B 超是较准确的检查方法，多数肿瘤常表现为低回声，单发或多发病灶。目前临床上一般采用 PSA、直肠指诊，经直肠 B 超检查决定是否行经直肠前列腺系统活检以明确诊断，同时结合 CT、MRI、全身骨扫描、盆腔淋巴结活检等检查做出临床分期。

A 期前列腺癌患者常无临床表现，经 TURP 偶然发现肿瘤，若肿瘤组织占手术切除标本 5% 或 < 5% 为 A₁ 期，> 5% 为 A₂ 期。据统计，在我国良性前列腺增生占手术的 5%。临床上对于 A₁ 期病人的最佳治疗方法尚存争议，对未经治疗的 A₁ 期患者随访 8 年，发生肿瘤加重的仅占 16%；另外，经尿道广泛的前列腺电切可增加根治手术的难度，因此对于预期寿命长、55 岁以下患者，可考虑行根治性前列腺切除术。对于 A₂ 及 B 期的患者，若全身状况较好，预期寿命 > 10 年者，是施行根治性前列腺切除的最佳适应证之一。对于年轻、身体条件好的 C 期患者，若采用内分泌治疗能降期，也可考虑行根治性手术治疗。目前尚无资料证实根治性前列腺切除术能延长 D 期患者的寿命，因此不考虑根治性手术治疗。目前临床上多采用的前列腺癌临床分期法如表 1-2-1。

表 1-2-1 前列腺癌临床分期

美国分期体系	TNM 体系 (UICC)	
偶发的（临床上不能检出）		
A ₁ : 局限、分化好	T _x （与手术标本种类有关）	N _x M ₀
A ₂ : 弥漫或分化差		
限制性的（在前列腺包膜内）		
B ₁ : < 1.5cm, 侵犯一叶	T ₁ （小于整个前列腺体积的一半）	N _x M ₀
B ₂ : > 1.5cm 或不止侵犯一叶	T ₂ （大于整个前列腺体积的一半）	
局部性（包膜外侵犯）		
C ₁ : < 70g	T ₃	N _x M ₀
C ₂ : > 70g, 或侵犯膀胱颈、三角区或精囊	T ₅	N _x M ₀
晚期（扩散或广泛播散）		
D ₁ : 侵犯膀胱、输尿管、直肠或髂总以下淋巴结	任何 T 或 T ₄	N ₁₋₂ M ₀
D ₂ : 侵犯髂总或其上淋巴结，或远处转移	任何 T	任何 N
		M ₁ 或 N ₃₋₄

三、前列腺根治术的手术解剖基础

20 世纪 80 年代之前,前列腺根治术后多数病人发生严重的并发症,如阳痿、尿失禁、术中大量出血,导致许多患者不愿接受手术治疗,而选择其他疗效不显著的治疗方法,致使这种手术未能推广、普及。一些学者对此进行了深入的研究,认为手术出血量大是由于没有很好地处理阴茎背深静脉及耻后静脉丛;阳痿主要是损伤了支配阴茎海绵体勃起的盆腔神经丛;尿失禁是由于手术损伤了尿道外括约肌、耻骨前列腺韧带。因此,需要不断提高和完善这一手术技术,使手术并发症明显减少。

支配外生殖器的自主神经来源于盆腔神经丛,由两种性质的神经纤维组成。交感神经由胸腰椎交感中枢($T_{11} \sim L_2$)发出,经腹下神经进入盆腔,盆腔神经丛位于直肠旁的腹膜后间隙内,垂直形成一个矢状平面网络,膀胱下动脉和静脉穿过盆腔神经丛,其血管分支与神经丛的神经纤维伴行共同组成了一条神经血管束(NVB)(图 1-2-1)。支配阴茎海绵体的神经血管束在前列腺包膜和 Denonvilliers 筋膜外侧,沿前列腺后外侧下行,于前列腺尖部水平上行,沿尿道外侧和后外侧穿过尿生殖隔,逐渐上行至尿道球部,其终末支分布于阴茎螺旋动脉和海绵体勃起组织中(图 1-2-2)。

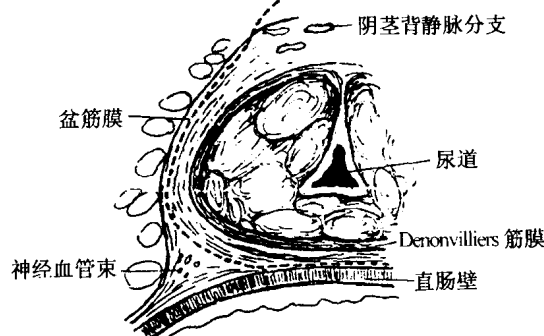


图 1-2-1 神经血管束的毗邻关系



图 1-2-2 海绵体的神经分布

Denonvilliers 筋膜是一层光滑、纤细的结缔组织层,与膀胱周围脂肪组织外层相延续,其延伸覆盖前列腺及精囊后表面。此外,还有一层筋膜覆盖着前列腺侧前方,叫盆侧筋膜,这层筋膜在前列腺的前方及侧前方与前列腺包膜连续,阴茎背静脉的大部分及 Santorini 静脉丛就在这层筋膜中行进。神经血管束正好位于靠近盆腔侧壁的盆侧筋膜与 Denonvilliers 筋膜的交界处(图 1-2-3)。经耻骨后前列腺根治术必须切开盆侧筋膜,易造成神经血管束的损伤。传统方法是先横断膜部尿道,后游离前列腺,而来自盆丛的海绵体神经正好位于尿道膜部的侧后方,距离膜部仅 3~4mm,术中前列腺尖部及与尿道交界处常常显露不清,在切断膜部尿道时容易将神经、血管同时切断。采用在神经血管束前内侧切开盆侧筋膜,沿前列腺包膜分离,从前列腺尖部至后侧精囊松解两侧的神血管束,紧贴前列腺分离、结扎、切断前列腺血管蒂及韧带,于 Denonvilliers 筋膜前后层之间的平面钝性将前列腺与直肠分开,在游离前列腺之后,再切断膜部尿道,这样不易损伤神经血管