

文章编号: 1001-098X(2002)03-0134-03

^{90}Y -微球治疗肝癌的剂量估算方法现状

鞠永健

摘要: 在肝癌的姑息治疗方法中, 由于用 ^{90}Y 标记的微球治疗能给予肿瘤部位足够的致死剂量又使正常肝脏组织不超过其耐受剂量, 所以在临床上得到了广泛的应用。本文介绍了使用 ^{90}Y -微球治疗肝癌的方法及病人正常组织和肿瘤组织的剂量估算方法。

关键词: ^{90}Y -微球; 肝癌; 辐射剂量; 经肝动脉灌注治疗; 瘤内注入治疗

中图分类号: R817.5, R144.1 文献标识码: A

The methods of dose estimation about the treatment with ^{90}Y -microspheres in liver malignancy

JU Yong-jian

(The Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract: In the palliative methods of liver malignancy treatment, using ^{90}Y -microspheres therapy can deliver the tumoricidal dose to the tumor whilst sparing the normal tissue, so it has been used widely in clinics. This article will summarize the liver malignancy treatment methods with ^{90}Y -microspheres and the relative dose calculating methods.

Key words: ^{90}Y -microspheres; liver malignancy; radiation dose; intraarterial infusion therapy; intratumoral delivery therapy

肝癌包括肝细胞癌和肝转移癌, 是我国发病率最高的肿瘤之一。据WHO统计, 全世界每年的癌症病人中有4%是肝癌, 而其中的42%发生在中国。在对肝癌的治疗中, 手术治疗效果较好, 但只适用于10%~20%的病人^[1,2]; 肝动脉栓塞治疗(或与肝动脉化疗联用)、全身化疗等产生的副作用较大; 外照射治疗虽然能够较好地减轻病人症状, 但受肝脏最大耐受剂量(30Gy)的限制, 不能给予肿瘤足够的致死剂量^[3], 因此效果也不理想; 而核素内照射治疗则克服了外照射治疗的缺点, 能给予肿瘤部位足够的致死剂量而使正常组织受照射剂量较小, 所以近来又受到了广泛关注^[4]。

1 ^{90}Y -微球治疗肝癌的发展

早在20世纪60年代, ^{90}Y -微球就已经被用来进行肝动脉灌注治疗肝脏肿瘤, 对肝癌的治疗取得了一些令人鼓舞的结果。但是, 早期应用的微球是陶瓷或树脂微球, 在体内这些陶瓷或树脂微球表面的 ^{90}Y 会游离出来而被骨骼吸收, 造成骨髓接受照射, 从而可能导致病人丧失造血功能而死亡, 所以其应用受到了限制^[5]。80年代后期, 随着技术的发展, 可使树脂微球内的 ^{90}Y 游离出来的百分比小于0.1%, 例如采用将 ^{90}Y 氧化物置于玻璃微球内, 使用时经中子轰击产生 ^{90}Y 的方法, 由于微球本身比较稳定, 不能进行生物降解, 从而阻止了放射性核素 ^{90}Y 泄露到血液中去并被骨髓吸收^[6], 消除了因骨髓受照射而导致的并发症。Andrews JC等^[6]及Lau等^[7]分别对24例及71例肝癌病人用 ^{90}Y -微球治疗后未发生一例骨髓损伤证实了这一点, 从而使应用 ^{90}Y -微球治疗不能手术的肝癌(下文提到的肝癌均指不能进行手术的肝癌)具有了相当的吸引力^[4,8]。

收稿日期: 2001-08-16

作者简介: 鞠永健 (1973-), 男, 江苏泰兴人, 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所(天津, 300192)博士研究生, 主要从事内照射治疗后核素分布、剂量计算及肿瘤控制概率计算模型方面的研究。

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 张良安

2 应用⁹⁰Y-微球治疗肝癌的方法及剂量估算

2.1 经肝动脉灌注⁹⁰Y-微球治疗肝癌

此方法源于20世纪50年代的外科术中动脉灌注化疗,即通过手术将导管自腹腔动脉插至肝动脉内,再将⁹⁰Y-微球悬浮液缓慢注入。其原理是由于正常肝脏接受肝动脉和门静脉双重供血,其中肝动脉供血占20%~25%,而原发和转移性肝癌的血供几乎全部来自肝动脉,所以⁹⁰Y-微球经肝动脉注入后在肿瘤部位的沉积要大大高于正常肝脏组织^[8]。另外,微球产生的肝动脉栓塞还可减少肝动脉对正常肝脏组织的供血,进一步减少微球在正常肝脏组织中的沉积,从而使肿瘤部位接受比正常肝脏大得多的剂量,解决了外照射治疗时遇到的不能给予肿瘤部位足够致死剂量的问题。Dancey JE等^[9]对22例病人的治疗结果表明,肝动脉注入⁹⁰Y-微球治疗与外照射治疗相比,所给予肿瘤部位的剂量要大而副作用却小得多。

实验结果表明,治疗结果与剂量有关^[9],所以评估⁹⁰Y-微球灌注治疗肝癌效果的关键就是对正常肝组织和肿瘤部位的剂量进行评估。由于核素⁹⁰Y产生的β射线射程短,很难从体外确定注入后的分布情况,所以起初为了计算注入后的肿瘤剂量,就认为注入的微球完全沉积在肝脏部位并且分布均匀,这样由MIRD(medical internal radiation dose, 医用内照射剂量)方法可算得肿瘤部位及正常肝组织的受照剂量。计算的结果表明,正常肝脏组织的平均受照剂量要远大于外照射时的耐受剂量30Gy,这促使很多学者去研究其中的原因,其中Fox RA等人在1991年报道,造成这种情况的原因是由于微球在肝脏内分布的不均匀造成了部分正常肝组织未受照射或所受照射剂量较小,从而使相当一部分肝脏的受照剂量并未超过其耐受剂量。后来,学者们发现⁹⁹Tc^m标记的聚合白蛋白(⁹⁹Tc^m-MAA,大部分直径为10~35 μm)与⁹⁰Y-微球(直径为15~35 μm)具有相似的直径,而且⁹⁹Tc^m-MAA发出γ射线,其活度分布情况可用γ相机或闪烁计数法得到,因此可采用治疗前注入⁹⁹Tc^m-MAA,用其在肝脏内的分布情况来模拟⁹⁰Y-微球注入后的分布。Ho S等人^[9]采用此法对377例肝癌病人的⁹⁹Tc^m-MAA模拟结果显示,微球在正常肝脏及肿瘤内的活度分布是不一样的,其肿瘤部位与正常组织的活度比(T/N)的变化范围为0.2~

26.5,平均为4.0左右,且模拟结果与实际测量值吻合得很好。根据这种情况,为进一步准确评估肿瘤及正常肝组织的受照剂量,有人^[5,10]提出可根据总注入活度(A)及测量的T/N的值(r),由下式求得肿瘤部位的活度A_T及正常肝组织的活度A_N,再假设在各自内部活度均匀分布的情况下由点核模型计算其剂量:

$$A_T + A_N = A \left(1 - \frac{L}{100}\right) \dots\dots\dots(1)$$

$$\frac{A_T/M_T}{A_N/M_N} = r \dots\dots\dots(2)$$

其中,L为肝分流的活度百分数,M_T、M_N分别代表肿瘤部位及正常肝组织的质量。结果表明,使用此法计算的剂量值与实际测量值接近,而与假设全肝均匀分布时的计算值差异明显。最近,Campbell AM等人^[11]对一例接受肝动脉灌注治疗病人的肿瘤切片研究表明:微球在肿瘤内部及正常肝组织部位也不是均匀分布的,其在肿瘤边缘部位的分布要多于肿瘤中心及周围组织,而且在其中呈聚居分布,因此造成了有很大一部分肿瘤及正常肝脏的受照剂量要小于认为均匀时的计算量。据此实验结果可知,上述分别计算肿瘤及正常组织平均剂量的方法虽然较以前有所改进,但由于未考虑各自内部的不均匀分布,并不能够真正代表实际剂量分布结果,所以,怎样计算某一小体积内的实际受照剂量,对于研究及预测治疗的实际结果就变得非常重要了^[11]。但直到目前为止,由于缺乏实验验证,关于小体积内的微球分布模拟及相应的剂量计算进展并不大^[12]。

2.2 直接向肿瘤部位注入⁹⁰Y-微球

此法原理比较简单,就是在一定的引导技术下将⁹⁰Y-微球直接注入肿瘤中心部位,从而可以在肿瘤部位产生局部高吸收剂量的同时不会对周围正常肝组织产生损伤。早在1988年,Nakhgevan KB等就用⁹⁰Y-微球对小鼠的接种肿瘤进行了直接注入治疗的实验,结果表明,与未经照射处理的对照组相比,该治疗能明显改善带瘤小鼠的生存期,并且能抑制肿瘤的生长。后来,Tian JH等^[13]采用此法对总计33例肝癌病人进行了治疗,所得的结果与上述小鼠实验的结果一致,有27例病人的生存期得到了延长,90.6%的病人各项指标得到了改善。在进行剂量计算时,他们均认为,所注入的⁹⁰Y-微球集中于肿瘤中心,可看作点源,用Valley JF等人

1974年的计算方法可得到一定距离处的吸收剂量。但是Ho S等^[14]认为,把注入的微球看作点源会产生剂量计算误差,因为实验表明,⁹⁰Y-微球并不集中于肿瘤中心,它们在整个肿瘤内都有分布,而且有3.0%~10.4%的注入活度分布在肿瘤之外,但他们也未提出更精确的剂量计算方法。

2.3 两种方法的比较

最近, Lin WY等人^[8]用上述两种方法分别对接种肝肿瘤小鼠进行的对比实验结果表明,两种方法均能有效抑制肿瘤生长、延长存活期,且相互之间差别不大,但使用时也要注意,除了剂量计算方法尚需完善外,它们还存在各自不同的缺点,其中经肝动脉灌注治疗的缺点有^[13]: ①需要依赖于手术技巧及设备的插管技术, ②由于核素到达肿瘤部位的非特异性,造成正常组织接受照射, ③由于非特异性分布造成微球分流至其他器官,所以需要大量核素才能达到预期效果;而直接注入法的缺点有^[7]: ①需要对病人及工作人员的受照危险性进行评估, ②由于不能进行治疗前模拟,所以可能会有微球泄露到腹腔或分流到肺,造成严重的并发症, ③不能治疗有多个病灶或广泛分布的肿瘤。

3 结语

综上所述,经肝动脉灌注⁹⁰Y-微球治疗肝癌技术比较成熟,而且治疗前可用⁹⁹Tc^m-MAA模拟微球在体内的分布,选择适于治疗的病人,从而提高治疗质量,减少因盲目治疗带来的并发症,所以其应用较直接注入法广泛,但到目前为止还只能认为微球在肿瘤部位及周围组织内平均分布,获得的是粗略计算的剂量值,与剂量的实际分布还存在差距,因此,如果能精确模拟⁹⁰Y-微球在肿瘤部位及周围组织的分布情况,就能精确计算所感兴趣的任意部位的剂量^[1],这将会给治疗结果的评估带来质的变化。

参考文献:

[1] Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic ⁹⁰Y-microspheres[J]. J Nucl Med, 2000, 41: 1673-1681.

- [2] Johnson PJ. Editorial: Why can't we cure primary liver cancer?[J]. Eur J Cancer, 1995, 31: 1562-1564.
- [3] Lau WY, Leung TWT, Ho S, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study[J]. Br J Cancer, 1994, 70: 994-999.
- [4] Ho S, Lau WY, Leung TWT, et al. Internal radiation therapy for patients with primary or metastatic hepatic cancer[J]. Cancer, 1998, 83: 1894-1907.
- [5] Ho S, Lau WY, Leung TWT, et al. Clinical evaluation of partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer[J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24: 293-298.
- [6] Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, et al. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: primary results and clinical follow-up[J]. J Nucl Med, 1994, 35: 1637-1644.
- [7] Lau WY, Ho S, Leung TWT, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of ⁹⁰Y microspheres[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40: 583-592.
- [8] Lin WY, Tsai SC, Hsieh JF, et al. Effects of ⁹⁰Y-microspheres on liver tumors: comparison of intratumoral injection methods and intra-arterial injection method[J]. J Nucl Med, 2000, 41: 1892-1897.
- [9] Ho S, Lau WY, Leung TWT, et al. Tumour-to-normal uptake ratio of ⁹⁰Y microspheres in hepatic cancer assessed with ⁹⁹Tc^m macroaggregated albumin[J]. Br J Radiol, 1997, 70: 823-828.
- [10] Ho S, Lau WY, Leung TWT, et al. Partition model for estimating doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours[J]. Eur J Nucl Med, 1996, 23: 947-952.
- [11] Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Analysis of distribution of intra-arterial micro-spheres in human liver following hepatic yttrium-90 microspheres therapy[J]. Phys Med Biol, 2000, 45: 1023-1033.
- [12] Wessels BW, Siegel SA. Dosimetry overview: keeping score on the scorekeepers[J]. Cancer (supplement), 1997, 80: 2501-2504.
- [13] Tian JH, Xu BX, Zhang JM, et al. Ultrasound-guided internal radiotherapy using yttrium-90-glass microspheres for liver malignancies[J]. J Nucl Med, 1996, 37: 958-963.
- [14] Ho S, Lau WY, Leung TWT. Comments on "Ultrasound guided internal radiotherapy using yttrium-90 glass microspheres for liver malignancies"[J]. J Nucl Med, 1997, 38: 1169.