

放射免疫治疗中的 α 核素微剂量研究

田源 张良安

【摘要】 微剂量研究在临床 α 核素放免治疗的计划设计和疗效评价中起重要作用。设计一整套既能准确描述 α 粒子在细胞、亚细胞水平上剂量的不均匀分布,又适于临床使用的微剂量估算模型,一直是该领域的重要研究内容。本文介绍了 α 核素微剂量计算的几种常用方法以及最新发现的显著影响其结果精确度的因素。

【关键词】 α 粒子;放射免疫治疗;微剂量

【中图分类号】 R144.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)01-0039-03

A review of microdosimetric study in alpha particle radioimmunotherapy

TIAN Yuan, ZHANG Liang-an

(Department of Health Physics, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

【Abstract】 Microdosimetry plays an important role in the clinical application of alpha-particle radioimmunotherapy. There is increasing interest to develop a set of microdosimetric model, which can exactly describe the nonuniformly distribution of dose at cellular or sub-cellular level as well as can be conveniently used in clinic. In this paper, introduce some common methods of microdosimetry and some important affective factors reported in current researches on alpha-particle radioimmunotherapy.

【Key words】 α -Particle; Radioimmunotherapy; Microdosimetry

1 前言

α 射线的传能线密度很高(大约 $120\text{keV}/\mu\text{m}$),再加上与其他辐射类型相比,细胞对 α 粒子造成的DNA损伤的修复能力有限,因而当 α 核素标记的抗体与肿瘤表面的相应特异性抗原定位结合后,只需要少量的 α 粒子击中细胞核就能摧毁癌细胞。同时, α 射线的短射程(在体内一般只有 $50\sim 100\mu\text{m}$,即一般只能穿透少数细胞),使得放射性的杀伤作用仅限于抗原抗体结合部位附近的肿瘤细胞,而对距离较远的正常组织损伤较小。这些特性使得 α 核素特别适合应用于微肿瘤的放射免疫治疗。然而,也正是由于 α 射线的射程短、传能线密度高等特点,使得在计算 β 、 γ 射线剂量中使用的传统的医用内照射剂量(medical internal radiation dose, MIRD)方法不再适用。例如, ^{211}At 所发射的 α 粒子的最大射程为 $70\mu\text{m}$,仅相当于几个细胞的直径,再加上 α 核素标记的抗体在器官内细胞、亚细胞水平的分布常常是非均匀的(这与传统的MIRD方法假设的均匀分布相抵触),造成器官内各细胞的能量沉积也大

有区别,器官中的不同靶区受到的比能不同。如果没有受到 α 粒子的撞击,有的靶区中可能没有能量沉积,用MIRD计算得到的整个器官的平均吸收剂量不能准确描述靶区剂量的不均匀分布,进而不适于用来评估靶区的生物效应。微剂量学方法在估算短射程高传能线密度的 α 核素放射免疫治疗的剂量分布中具有重要意义。

2 α 核素微剂量计算常用的方法

有两种不同方法用于 α 粒子核素的剂量计算。

一种简单的方法是将传统的MIRD方法扩展到细胞水平,计算细胞、亚细胞水平不同靶源组合的S因子(单位累计活度的放射性核素在靶区内沉积的能量),并且通过S因子估算细胞和细胞核的平均吸收剂量。在这种方法中,通常假设放射源均匀分布在一个细胞区域内:如均匀分布于整个细胞、细胞质、细胞表面或细胞核。MIRD委员会在其1997年的专题中发布了一系列 α 核素在不同靶源组合下的细胞S因子^[1]。但是,这种分析方法需要掌握详尽的几何知识,如源区和靶区的空间分布和大小(即细胞和细胞核大小以及放射性核素的亚细胞分布)。同时,为了研究相应的生物效应,还需要了解在细胞

各个时期内细胞辐射敏感性的变化。在很多情况下, 这些数据在临床上很难得到。

另一种是 Monte Carlo 模拟方法。这种方法考虑了 α 粒子发射及其轨迹穿透细胞和细胞核的随机本质。细胞微剂量是通过单个事件(event-by-event) Monte Carlo 模拟求得的, 并可得到比能的概率密度函数以及零剂量的分布频率等。Wilson 等^[2]用 Monte Carlo 方法模拟了正离子的辐射路径, Aubineau-Laniece 等^[3]用 Monte Carlo 方法研究了吸入后在肺气管内表面沉积的 α 核素的局部能量沉积。但是这种模拟的计算量庞大, 不太适合临床及时使用的需要。

为了结合上述两种方法的优点, 最近发展了一种将解析方法和 Monte Carlo 模拟相结合的微剂量计算方法, 使 α 核素微剂量计算方法既能准确地描述 α 核素在细胞、亚细胞水平的剂量分布, 又能方便地应用于临床。Stewart 等^[4]提出的 PENELOPE 程序提供了一种混合算法, 即用单事件方法模拟硬(高能)电子碰撞, 用多重散射理论来模拟软(中低能)电子碰撞。Tung 等^[5]提出一种用 Monte Carlo 方法模拟 α 粒子发射, 根据 α 粒子的 δ 粒子平衡用解析方法计算能量在靶区内沉积的方法。其中, 射程-能量函数被用来确定初级粒子的入射能量和出射能量, 韧致辐射和高能二次电子产生的能量损失利用限制性碰撞阻止本领和辐射阻止本领的数据进行估算, 电子进入和离开靶区时能量损失的离散性用均方能量损失的高斯分布来估算。这种混合方法既考虑了 α 粒子发射及其轨迹和能量沉积的随机本质, 同时也大大减少了计算量。

3 α 核素微剂量计算的影响因素

除 α 粒子射程短和高传能线密度的特性影响其微剂量计算外, 最新的研究结果表明, 还有其他因素影响 α 核素微剂量计算的结果。

3.1 细胞和细胞核半径分布以及抗原表达水平分布的影响

在放射免疫治疗中, 杀伤细胞概率与放射性核素在相关靶细胞的分布以及靶区的大小和形状有关。Roeske 等^[6]研究了由核半径改变而产生的细胞杀伤概率的变化, 结果显示, 无论放射性活度分布在细胞表面还是细胞间质中, 核半径的微小改变都会造成细胞存活率的显著变化。

在近期研究中, 研究者大多假设所有细胞具有

相同的尺寸、相同的形状以及相同的抗原表达水平, 尽管在一些文献中, 上述细胞参数对微剂量计算的影响也有研究, 例如基于两个或多个亚细胞群的组合模型, 每个细胞亚群中的细胞数目相等并且同一亚群中的细胞具有相同的尺寸、形状和表面抗原表达水平等。但是, 在实际情况中, 即使是同一细胞亚群中的细胞, 这些参数也随细胞而异。Kvinnslund 等^[7]比较了 $M(\bar{a}, R_c, R_n)$ (不考虑表面抗原表达水平的分布, 即取其平均值 \bar{a} 代替其具体分布 a , 即每个细胞表面结合的放射性标记抗体数目相同)、 $M(a, \bar{R}_c, \bar{R}_n)$ (不考虑细胞半径及细胞核半径的分布, 只考虑细胞间表面抗原表达水平不同)与 $M(\bar{a}, \bar{R}_c, \bar{R}_n)$ (不考虑细胞半径、细胞核半径及细胞表面抗原表达水平的分布)三种不同模型, 重点分析了它们之间细胞存活率和存活率为 37% 对应的平均比能的差异: 将放射性标记抗体注入单细胞悬浮液后, 放射性标记抗体只有一部分结合在细胞表面的抗原上(此部分活度产生的平均比能记为 D_{cell}), 其他的放射性标记抗体游离于细胞外的介质中(此部分活度产生的平均比能记为 D_{medium})。当 $D_{total} = D_{cell} + D_{medium} = 5\text{Gy}$, $D_{cell}/D_{medium} = 16$ 时, 利用模型 $M(a, \bar{R}_c, \bar{R}_n)$ 计算得到的细胞存活率及存活率为 37% 时对应的平均比能(Z_{37})分别是 $M(\bar{a}, \bar{R}_c, \bar{R}_n)$ 模型计算结果的 1/100 和 2 倍; 随着 D_{cell}/D_{medium} 比值的降低, 两种方法得到的计算结果差异逐渐减小。这表明, 将细胞表面抗原表达水平分布作为一个细胞参数引入微剂量计算是非常必要的; 另一方面, 利用模型计算出来的存活率是传统模型的 1/10, 这同样表明将细胞半径、细胞核半径的分布作为一个细胞参数引入微剂量计算的重要性。

3.2 放射性子核扩散的影响

放射免疫治疗中, 放射性核素是标记在载体上, 并通过载体与靶结合。母核发生衰变后, 其子核的化学性质已经发生改变, 从而使核素与载体间的结合键发生断裂, 另一方面, α 核素衰变时的反冲能很大, 这也很可能造成核素与载体间化学键的破坏, 因而其子核可以被认为从载体上释放, 以自由状态(即没有与任何大分子相结合)游离于周围介质中, 经扩散等作用使得其逐步远离原来的靶细胞。如果 α 衰变后产生的子核仍然具有放射性(如 ^{225}Ac 、 ^{221}At 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra), 它们对剂量的贡献取决于当它们发生衰变时相对细胞核的位置。

Palm 等^[8]利用 Monte Carlo 方法研究了 ^{211}At 的 α

放射性子核 ^{211}Po 的扩散作用(热扩散和湍流扩散)对 ^{211}At 单细胞受照微剂量的影响, 结果显示, 由 ^{211}At 标记的单抗 C215 结合在细胞表面后 ^{211}At 经 α 衰变产生的子核 ^{211}Po 在其短寿命中会因热扩散而逐步远离其母核的衰变位置, 降低 α 粒子撞击细胞核的概率; 同时, 由于 ^{211}Po 衰变产生的 α 粒子在 ^{211}Po 扩散后需先运行一段距离后才会进入细胞核, 阻止能力的增大使得每次碰撞的平均比能(frequency-mean specific energy per event) 有少许增加, 细胞存活率为 37% 所对应的平均比能和所需的平均碰撞次数也有显著变化(见表 1)。

表 1 ^{211}At -C215 子核 ^{211}Po 扩散作用对微剂量计算的影响

	碰撞概率	对应 37% 存活率		
		每次碰撞的平均比能(Z_{37}, Gy)	平均衰变次数(\bar{n}_{37})	平均比能(Z_{37}, Gy)
未考虑扩散	0.20	0.121	7.1±0.7	0.78±0.08
已考虑扩散	0.11	0.132	3.8±0.4	0.41±0.05

从上表可以看出, 对于子核为放射性核素的情况来说, 考虑扩散作用对微剂量的影响是非常必要的。为了正确的进行分析, 需要有关各种子核在不同组织成分中(细胞核、细胞质、细胞外介质、细胞膜、骨髓等)的化学扩散系数的详细知识。在大多数情况下, 这些详尽的知识无法获得。基于这个原因, 国际辐射防护委员会(ICRP)在第 30 号出版物中做了如下简单化假设:“母核衰变产生的子核在体内的驻留及代谢行为与其母核相似”^[9]。

然而, 上述方法只考虑了子核的扩散作用对原始靶细胞的影响。在体内细胞簇(而非单细胞)状态下, 随着非稳定子核逐步远离靶细胞, 它们对扩散方向邻近细胞的剂量贡献会增加。事实上, S 因子的计算应该考虑细胞簇的情况。然而, 这种改良后更现实的母核和子核的几何因子需要整个细胞簇内子核活动性和活度分布的更详尽的信息, 因而会更加复杂。显然, 对组织内子核活动性的研究不仅有益于放射免疫治疗, 也有利于辐射防护的内照射剂量估计^[10]。

3.3 靶区模型的影响

微剂量计算方法应该考虑靶区(如细胞核)的实际化学成分。因此, 微剂量计算方法所使用的细胞核模型的化学成分应与实际相同。在一般文献中, 微剂量的计算通常使用水模型。实际上, 细胞核与水相比含氧较少, 一些氧被碳和氮取代。1997 年, Ünak^[11]应用一个化学成分与实际情况类似的、半径

为 4000nm 的球作为细胞核模型, 设计了一套计算细胞核内 ^{251}I 释放的俄歇电子剂量的程序, 作为对微剂量计算方法的改进。将这种思维引入到 α 核素的微剂量研究中, 使用与实际情况更加类似的靶区模型将有利于微剂量估算结果的精确度。

综上所述, 微剂量学方法弥补了传统 MIRD 方法在细胞、亚细胞水平估算微剂量分布上的不足, 为 α 核素放射免疫治疗的临床应用提供了指导。然而, 现有的 α 核素微剂量估算方法还不是很精确, 靶细胞和细胞核半径的随机分布以及细胞表面抗原表达水平的随机分布、放射性的子核的扩散作用、靶区模型等也显著影响 α 核素的微剂量分布。在今后的研究中, 或许还能发现对 α 核素微剂量估算有显著影响的其他因素。总之, 只有综合考虑这些因素的影响, 不断对 α 核素微剂量方法进行修正, 使得其精确度不断提高, 才能更好地指导临床治疗。

参 考 文 献

- 1 Goddu SM, Howell RW, Bouchet LG, et al. MIRD cellular s values: self-Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and monoenergetic electron and alpha particle emitters incorporated into. 850 samuel morse drive, reston, VA 20190-5136: Society of Nuclear Medicine, 1997
- 2 Wilson WE, Nikjoo H. A monte carlo code for positive ion track simulation. Radiat Environ Biophys, 1999, 38(2): 97-104.
- 3 Aubineau-Laniece I, Pihet P, Winkler R, et al. Monte carlo code for microdosimetry of inhaled alpha emitters. Radiat Prot Dosimetry, 2002, 99(1-4): 463-468.
- 4 Stewart RD, Wilson WE, McDonald JC, et al. Microdosimetric properties of ionizing electrons in water: a test of the PENELOPE code system. Phys Med Biol, 2002, 47(1): 79-88.
- 5 Tung CJ, Liu CS, Wang JP, et al. Calculation of cellular microdosimetry parameters for alpha particles and electrons. Appl Radiat Isot, 2004, 61(5): 739-743.
- 6 Roeske JC, Stinchcomb TG. Tumor control probability model for alpha-particle-emitting radionuclides. Radiat Res, 2000, 153(1): 16-22.
- 7 Kvinnsland Y, Stokke T, Aurlen E. Radioimmunotherapy with alpha-particle emitters: microdosimetry of cells with a heterogeneous antigen expression and with various diameters of cells and nuclei. Radiat Res, 2001, 155(2): 288-296.
- 8 Palm S, Humm JL, Rundqvist R, et al. Microdosimetry of astatine-211 single-cell irradiation: role of daughter polonium-211 diffusion. Med Phys, 2004, 31(2): 218-225.
- 9 ICRP. Limits for Intakes of Radionuclides by workers. International Commission on Radiological Protection, Publication 30. Oxford, UK: Pergamon, 1979.
- 10 Bolch WE. α -particle emitters in radioimmunotherapy: new and welcome challenges to medical internal dosimetry. J Nucl Med, 2001, 42(8): 1222-1224.
- 11 Ünak T. Some microdosimetric data on Astatine-211. Appl Radiat Isot, 2003, 58(1): 115-117.