

时间剂量因子评价内照射治疗肝癌皮下瘤的局部剂量

张旭光, 吴翼伟, 孙 亮, 朱寿彭

张旭光, 常州市第二人民医院 江苏省常州市 213003
吴翼伟, 苏州大学第一附属医院 江苏省苏州市 215007
孙亮, 朱寿彭, 苏州大学放射医学与公共卫生学院 江苏省苏州市 215007
江苏省卫生厅 2003 年科技发展基金课题, No. H200360
项目负责人: 张旭光, 213003, 江苏省常州市兴隆巷 29 号, 常州市第二人民医院. zqxgh@163.net
电话: 0519-8119221
收稿日期: 2004-05-28 接受日期: 2004-07-06

摘要

目的: 估算 ^{131}I -碘化油 β -内照射治疗肝癌的局部剂量, 并比较内照射剂量大小。

方法: SPECT 断层重建连续扫描监测 10 只 SD 大鼠的 SMMC-7721 肝癌皮下瘤模型接受 ^{131}I -碘化油局部注射的内照射剂量, 以时间剂量因子把内照射剂量换算成相当于常规外照射的次数。

结果: 10 只肝癌皮下瘤模型 ^{131}I -碘化油局部注射在 4 个有效半减期内照射剂量在 761-3891 Gy 间, 其 TDF 值在 3667-18754 间。相互间的数学关系有的变大, 有的变小。

结论: SPECT 断层重建连续扫描可以监测 ^{131}I -碘化油内照射剂量, 时间剂量因子有助于比较和确定内照射剂量。

张旭光, 吴翼伟, 孙亮, 朱寿彭. 时间剂量因子评价内照射治疗肝癌皮下瘤的局部剂量. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2203-2205
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2203.asp>

0 引言

肿瘤内照射治疗是有效的局部控制方法之一。 ^{131}I 、 ^{32}P 、 ^{188}Re 、 ^{90}Y 等已在临床得到广泛应用。但放射物理还有 3 个问题等待解决。(1): 如何确定核素使用剂量? 目前多根据药物毒性^[1]或使用者的经验^[2], 或者根据动物实验使用的核素量所产生的生物学效应。(2): 如何确定核素对靶区的辐射剂量? 最初的办法是根据核素在动物体内的代谢规律推导在人体内的代谢方程, 提出多室代谢模型后更类似于实际模式。(3): 如何衡量辐射剂量? 已经观察到不同组的内照射剂量相差很大。上述 3 个问题是连续的。第一个问题的解决有赖于第三个问题的解决。第二个问题的解决为第三个问题解决创造了条件。 ^{131}I -碘化油是临床常用的肝癌介入内照射源。其 β -辐射部分能量占 59%, γ 辐射部分占 40%。通过动脉血管和局部注射方法输入, 可在局部产生较强的辐射效应。我们利用 SPECT 连续断层扫描, 估算实验肿瘤靶区内 ^{131}I -碘化油 β -辐射部分的能量沉积, 估算剂量率、总剂量, 尝试用时间剂量因子比较内照射之间、内外照射之间的剂量大小, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 ^{131}I -碘化油(北京 401 所提供), 单光子发射计算机断层扫描仪(Single photon emission computed tomography, SPECT; 苏州大学一附院的; 自行编制的软件 INDFIT2.0 拟合代谢方程和估算辐射剂量, SPSS10.0 统计软件, SMMC-7721 人肝癌 SD 大鼠皮下瘤模型(由中国医科院上海细胞所提供的 SMMC-7721 人肝癌细胞株, 10^6 个细胞自行接种 SD 大鼠乳鼠腹股沟皮下, 注射前后连续 10 d 腹腔内注射地塞米松 1 mg/d/只, 3-4 wk 形成皮下瘤, 成瘤率 20-30%)。

1.2 方法 建立 SPECT 对 ^{131}I -碘化油比活度的检测方程^[3]。对在三维水箱内系列活度的 ^{131}I -碘化油进行 SPECT 断层重建扫描, 记取各个活度的横断面的平均 γ 计数(cts/voxel), SPSS10.0 统计软件拟合回归方程。对 10 只直径 3 cm 左右的 SMMC-7721 肝癌 SD 大鼠皮下瘤模型, 局部注射 ^{131}I -碘化油, 3.7 MBq/cm³(假设核素均匀注射后不移动, 电子线能量完全沉积在局部, 局部吸收剂量达 100 Gy 以上), 在注射后 1 d 内以与建立检测方程同等条件 SPECT 断层重建扫描, 记取横断面各个层面的平均 γ 计数, 推算成 ^{131}I -碘化油的浓度。之后间断连续扫描, INDFIT2.0 拟合 ^{131}I -碘化油平均浓度的代谢方程, 并计算 β -辐射部分能量的累积吸收剂量。累积吸收剂量的计算公式如下: $D_{0-t} = A \times (1 - e^{-\lambda t}) / b \times 0.18 \times 132 \times 1.6 \times 10^{-13} \times 1000 \times 3600 \times 24 \div d$, 其中 D_{0-t} 为累积组织吸收剂量(Gy, 焦耳/千克), A 为 ^{131}I -碘化油初始平均浓度(37×10^3 Bq/ml), 0.18 132 为 ^{131}I 一次衰变在组织中 β -辐射部分能量完全沉积的量(MeV/次), 1.6×10^{-13} 为 MeV 与焦耳的换算系数, 1000 为每千克体积取 1000 ml, 3600×24 把 t 的时间单位天转化为秒, b 为有效衰变系数, d 为靶区比重, 这里取 1.0 g/cm³。

外照射的 TDF 定义: $\text{TDF} = N d^{1.538} (T/N)^{-0.169} \times 10^{-3}$, 式中 N 为达到总耐受剂量时应给的分次数, d 为分次剂量(cGy), T/N 为次间平均间隔时间(d), 10^{-3} 是一个比例系数, 使得达到皮肤耐受剂量时 $\text{TDF} = 100$ 。对短寿命同位素局部注射后伴有代谢者, TDF 变为: $\text{TDF} = < (1 - e^{-1.35\lambda_e T}) / 1.35\lambda_e > \times r_0^{1.35} \times 4.76 \times 10^{-3}$, λ_e 为有效衰变系数, T 为观察时间, r_0 为起始剂量率, 4.76×10^{-3} 是使内照射达到皮肤耐受剂量时 $\text{TDF} = 100$ 的比例系数^[4]。

我们计算 4 个有效半减期的内照射累积吸收剂量, 并计算其 TDF。

2 结果

Marconi 的 SPECT ^{131}I -碘化油检测方程是: $Y = 2.781 + 0.239X$ 。

Y 为 ^{131}I 比活度($37 \times 10^3 \text{Bq/ml}$), X 为平均 γ 计数(光子数/像素/层厚, cts/voxel). SD 大鼠 10 只的 SMMC-7721 肝癌皮下瘤模型局部 ^{131}I -碘化油的代谢方程(见表1). 辐射剂量参数(见表2). 辐射剂量参数的 TDF 衡量情况(见表3).

4 个有效半减期后, TDF 值与有效衰变系数成反比关系, 与初始剂量率的 1.35 次方成正比关系. 而累计剂

表 1 SMMC-7721 肝癌皮下瘤模型肿瘤靶区内核素平均浓度代谢方程

No	偏差平方和	r	肿瘤靶区内核素平均浓度代谢方程
1	0.006	0.99	$Y=4589.573e^{-0.0061t}$
2	0.006	0.99	$Y=3941.645e^{-0.0061t}$
3	0.006	0.99	$Y=3280.91e^{-0.0061t}$
4	0.01	0.99	$Y=3403.701e^{-0.0061t}$
5	0.006	0.99	$Y=2467.545e^{-0.0061t}$
6	0.009	0.99	$Y=4235.942e^{-0.00671t}$
7	0.001	0.99	$Y=3916.348e^{-0.00794t}$
8	0.007	0.99	$Y=4015.5e^{-0.00732t}$
9	0.003	0.99	$Y=4584.191e^{-0.00427t}$
10	0.000	0.99	$Y=4749.419e^{-0.02258t}$

Y: 平均比活度($37 \times 10^3 \text{Bq/ml}$), t: 时间(h).

表 2 SMMC-7721 肝癌模型肿瘤靶区辐射剂量学参数

No	有效半减期(Te, h)	生物半排期(Tb, h)	1 Te 累计剂量(Gy)	2 Te 累计剂量(Gy)	3 Te 累计剂量(Gy)	4 Te 累计剂量(Gy)	初始剂量率(Gy/h)
1	113.63	276.374	1 453.73	2 180.558	2 544.009	2 703.516	17.686
2	113.63	276.374	1 248.491	1 872.718	2 184.85	2 340.916	15.17
3	113.63	276.374	1 038.923	1 558.366	1 818.106	1 947.976	12.654
4	113.63	276.374	1 078.106	1 617.159	1 886.667	2 021.421	13.098
5	113.63	276.374	781.588	1 172.382	1 367.779	1 465.459	9.509
6	103.30	222.3	1 219.742	1 829.613	2 134.53	2 287.007	16.317
7	87.298	159.41	953.009	1 429.532	1 667.775	1 786.878	15.059
8	94.69	185.93	1 059.865	1 589.816	1 854.773	1 987.27	15.466
9	162.33	102.23	2 074.331	3 111.478	3 629.7	3 891.66	17.686
10	30.69	36.50	406.297	609.464	711.029	761.83	18.13

表 3 4 个有效半减期 TDF 值比较

No	初始剂量率	有效衰变系数	TDF 值			
			1Te	2 Te	3 Te	4 Te
1	17.686	0.0 061	7 001	10 502	13 002	13 131
2	15.17	0.0 061	5 691	8 537	9 960	10 674
3	12.654	0.0 061	4 455	6 683	7 797	8 356
4	13.098	0.0 061	4 669	7 002	8 169	8 754
5	9.509	0.0 061	3 029	4 544	5 302	5 681
6	16.317	0.00 671	5 709	8 563	9 990	10 691
7	15.059	0.00 794	4 329	6 494	7 608	8 118
8	15.466	0.00 732	4 868	7 302	8 519	9 128
9	17.686	0.00 427	10 002	1 5003	17 503	18 754
10	18.13	0.02 258	1 173	1 760	3 422	3 667

量与有效衰变系数成反比关系, 与初始浓度成正比关系. TDF 值改变了单纯内照射剂量的相互之间关系.

3 讨论

内照射剂量估算在临床上还没有完全解决. 利用代谢模式方程和 SPECT 的平面测量显然已不能满足实践要求. Israel *et al* 使用的 SPECT 的三维定量连续扫描较好的反映了剂量三维分布^[5-6]. 缺点: SPECT 的图像难以与实际肿瘤空间模合, 不能在小的感兴趣区(如 0.1-0.5 cm 大小)内观察剂量^[7], SPECT 反映的剂量分布不能完全对应靶区内变性、坏死等变化. 使用 SPECT 与 CT 融合的机器可以解决大部分问题, 但其 CT 图像的清晰度尚不够. 如与普通 CT 图像对照观察, 可以进一步提高 SPECT 的图像与实际肿瘤空间模合度. 工作量大, 费用较高. 本组动物实验研究就没有能够做到同期 SPECT、CT 扫描. 临床工作中更因患者的情况难以全部按期完成. 对 SPECT 断层图像感兴趣区时有主观因数. 画大了, 剂量下降; 画小了, 剂量增加. 本组实验动物第 9 例就是操作误差造成的, 其有效衰变系数比物理衰变系数还要小. 改进办法包括: 保持 SPECT 的扫描、观测条件齐同, 包括窗宽和基线; 对同一例资料由同 1

工作人员完成;初次由SPECT图像确定较小的同一剂量区域投射到CT图像,之后的感兴趣区大小形状位置保持对应CT图像不变。

评价内照射辐射剂量的大小还没有在临床中得到足够的重视。我们试图寻找一种评价途径,在方法学上是可行的。预定给药量是相同的,但在实际内照射累积剂量上,实验动物间、各个组分间的区别在几倍到几百倍,而计算时间的不同使之无法直接比较大小。尽管在4个生物半排期基础上增加计算时间,辐射剂量不会有显著改变。经32 d时间剂量因子比较后,可以看出差别有明显变化。有些区别比剂量增加,有些减少。加上时间、剂量率因素衡量后相互之间的区别可以在线性关系上比较。相互之间区别的可能原因:点线状注射方式使核素在靶区内分布趋向集中,所以监测出的剂量高于理论预测剂量。这也侧面说明经验设定剂量的不可靠。动物模型肿块内核素的代谢速度、模式有明显区别。TDF与初始剂量率 r_0 的1.35次方正相关,与有效衰变系数 λ_e 负相关。肿瘤模型的皮下瘤血供少,主要依赖新生的肿瘤血管, ^{131}I -碘化油的代谢速度慢,局部注射药物产生的初始剂量率 r_0 相对注药量较大,有效衰变系数 λ_e 较小。而在临床治疗中,肝癌多为富血供的病灶,在注药后就会有許多 ^{131}I -碘化油被代谢走了,如不及时测试,初始剂量率 r_0 相对注药量则较小,有效衰变系数 λ_e 较大。应在注药后立即行SPECT检测。目前临床治疗中对此尚无足够重视,有必要对临床患者增加滞留药物的措施,比如先行肝动脉栓塞^[8],使用黏合剂等。

为全面反映内照射剂量,建议内照射辐射剂量的表达方式如下: \times 核素对 \times 肿瘤靶区的 \times 种辐射,靶区初始浓度 $\times \times \text{kBq/ml}$,初始剂量率 $\times \times \text{cGy/hr}$,有效半减

期 $\times \times$ 天, $\times \times$ 天累计剂量 $\times \times \text{Gy}$,TDF值 $\times \times$ 。TDF值更能准确反映内照射剂量的线性大小关系。

评价内照射辐射剂量的大小的目的是得到与剂量相对应的治疗效果。辐射效应的评价目前还未与辐射剂量紧密结合。我们的工作为回答第二、三个问题提出新的思路和方法,尚不能准确回答第一个问题。每一个患者有其独特的有效衰变系数 λ_e ,给药方式、药量和载体也会对 λ_e 有影响。假设不代谢,根据核素的能量、物理半衰期和常规外照射30-40次的相当TDF,可以推算出理想状态的核素给药量,或者是最小给药量。这些有待于临床和实验的进一步研究。

4 参考文献

- 1 Colnot DR, Quak JJ, Roos JC, van Lingen A, Wilhelm AJ, van Kamp GJ, Huijgens PC, Snow GB, van Dongen GA. Phase I therapy study of ^{186}Re -labeled chimeric monoclonal antibody U36 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med* 2000;41:1999-2010
- 2 施乐华,张致峰,庄道玲,程红岩,高也陶,吴孟超. ^{186}Re -碘化油治疗原发性肝癌的临床研究.中华外科杂志 2002;40:814-816
- 3 张旭光,孙亮,王跃涛,鹿纯芝,朱峰.肝癌患者 ^{131}I 介入治疗的内照射剂量估算.中华核医学杂志 2004;24:52-53
- 4 胡逸民.肿瘤放射物理学.北京,第一版.原子能出版社,1999:381-391
- 5 Fleming JS, Alaamer AA, Perring S. A technique for the absolute quantification of ^{131}I radiopharmaceuticals using SPECT. *Nucl Med Commun* 1993;14:498-505
- 6 Israel O, Iosilevsky G, Front D, Bettman L, Frenkel A, Ish-Shalom S, Steiner M, Ben-Harush M, Kolodny GM. SPECT quantitation of iodine-131 concentration in phantoms and human tumors. *J Nucl Med* 1990;31:1945-1949
- 7 Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, Erdi AK, Aydogan B, Costes S, Watson EE. MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. *J Nucl Med* 1999;40:11S-36S
- 8 Qian J, Feng GS, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1885-1891

World Journal of Gastroenterology 发行

《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》2003年印刷版共发行973份,其中国内邮局征订168份,分布在27个省市自治区;国外发行105份,分布在56个国家和地区;向承担国家973和863及国家自然科学基金项目负责人赠送700份。让更多的国际胃肠病学和肝病专家阅读和使用WJG发表的具有我国特色及国际先进水平的学术论文,WJG向美国胃肠病学会会员,美国肝病学会会员,美国癌症研究会会员免费提供每期的全文电子版,目前每期电子版的发行量已达21200份。

World Journal of Gastroenterology 出版周期

《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》将从2004年起由月刊改为半月刊,以期在不增加出版篇幅的前提下进一步缩短出版周期,力争论文的投稿时滞控制在1-4个月内出版,并进入Science Citation Index-Expanded及Index Medicus/MEDLINE等国际著名检索系统,以展示我国消化病学者在该领域的国际领先地位。例如,2003年第10期刊出的浙江大学医学院附属第二医院普外科彭淑牖教授等撰写的“采用PMOD和刮吸术通过不同途径进行肝尾叶切除术:76例”,是一篇具有国际领先水平的论文,该文从收稿至出版仅用45天。