

19. 陆继珍等. 中华核医学杂志, 1991; 11:93
20. Mantravadi RVP et al. Radiology, 1982; 142(3):783-786
21. Yuan AN et al. Proceeding of The Second Sino-American Nuclear Medicine, Beijing, China, 1991; 74,
22. Singh A et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P708
23. Williams A et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P709
24. Singh A et al. J Nucl Med, 1987; 28: P 762
25. Ketring AR. Nucl Med Biol, 1987; 14(3):223-232
26. Robinson RG et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P761
27. Chen DCP et al. Proceeding of The Second Sino-American Nuclear Medicine, Beijing, China, 1991; 30

## 放射性微球内放射治疗肝脏恶性肿瘤

上海中山医院核医学科 顾志平综述 赵惠扬 林 贵审

**摘 要:** 放射性微球内放射治疗是肝脏恶性肿瘤的一种有效可行的非手术疗法。目前理想的放射性核素为 $^{90}\text{Y}$ 及 $^{32}\text{P}$ , 其中 $^{90}\text{Y}$ 由于能量高, 半衰期较短, 一直为大家所采用。微球材料较有发展前途的是能将核素包在微球本身的生物不降解微球, 如玻璃微球, 其直径多为 $15\sim 35\mu$ 。 $^{90}\text{Y}$ 微球经肝动脉导管注入肝脏, 常用临床剂量以 $50\sim 100\text{Gy}$ 为全肝平均吸收剂量。肿瘤富血管者疗效好, 有胃肠道显像及明显肝-肺分流者为该疗法的禁忌症。

自Phillips(1960年)首次报道外放射治疗对肝脏恶性肿瘤有效后, 外放射治疗曾广泛地应用于临床, 并取得了一定的疗效。但人们很快就发现: 肝脏属外放射敏感脏器(仅次于性腺、骨髓、淋巴及肾脏), 大于 $30\text{Gy}$ 的全肝照射很容易引起放射性肝炎, 局部照射也不能超过 $50\text{Gy}$ , 而这只能缓解症状, 姑息病灶<sup>[1]</sup>。

内放射治疗始于50年代, 方法较多。但目前最有希望的是放射性微球及标有放射性核素的单克隆抗体, 后者尽管在实验研究上取得满意效果, 但临床应用却尚未见效<sup>[2]</sup>。

放射性微球是一类含有放射性核素的微粒, 常为球形, 直径在 $15\sim 100\mu$ 之间。它能嵌顿在相应脏器的毛细血管床内, 在局部形成放射栓塞作用(Radioembolization), 很少或不进入其它非靶器官<sup>[3]</sup>。

1951年, Muller首先报道了用 $^{198}\text{Au}$ 放射性微球治疗肺癌的情况, 以后经不断实践, 终使放射性微球肝脏内放射治疗得以初

见规模。

### 一、放射性核素的选择

理想的局部内放射核素应符合如下条件: ①能产生纯 $\beta$ 射线, 不含 $\gamma$ 射线。为补偿由于分布不均匀及能使血循环达不到的肿瘤受到有效放射, 必须使用能量很强的核素<sup>[4]</sup>; ②核素应为短半衰期型, 以使肿瘤在明显增大前受到绝大部分预计的辐射量<sup>[4]</sup>; ③能和微球稳固结合。目前能产生纯 $\beta$ 射线的核素仅有 $^{90}\text{Y}$ 及 $^{32}\text{P}$ , 前者更理想。 $^{90}\text{Y}$ 辐射纯 $\beta$ 射线, 半衰期为64.5小时。组织内平均射程为 $2.5\text{mm}$ , 最大射程为 $10.3\text{mm}$ 。与微球结合较 $^{32}\text{P}$ 和 $^{198}\text{Au}$ 更牢固。其继发 $\gamma$ 射线既能被体外测得又不会损害医护人员。且87%的能量可在8天内释放, 有效放射持续7个半衰期, 近乎3周。Klein比较 $^{90}\text{Y}$ 和 $^{131}\text{I}$ 标记克隆抗体对HepG2人肝母细胞瘤裸鼠模型的作用, 发现同剂量的 $^{90}\text{Y}$ 可释放7.3倍的 $^{131}\text{I}$ 能量至肿瘤内<sup>[5]</sup>。而 $^{32}\text{P}$ 尽管也产生纯 $\beta$

射线,但其平均能量为0.59MeV,最大能量1.71MeV,组织内平均射程2mm,最大射程8mm,半衰期为14.3天<sup>[6]</sup>。也就是说,其87.5%的能量需42.5天才能释放,而肝癌细胞的倍增时间为41天<sup>[7]</sup>。中国原子能科学研究院同位素研究所测得的<sup>32</sup>P玻璃微球0.9% NaCl浸出率为 $10^{-3}$ 级,而<sup>90</sup>Y玻璃微球0.9% NaCl浸出率只有 $10^{-5}$ 级。为此可以说:存在于微球内的<sup>90</sup>Y是目前能得到的最好的局部内放射核素<sup>[4]</sup>。

## 二、微球材料的选择

用来制备微球的理想材料要有易得到、易球化,比重不应太高及和放射性核素能永久结合等性能<sup>[8]</sup>。已报道的微球材料有炭、氧化钇、陶瓷<sup>[8]</sup>、离子交换树脂<sup>[9,10]</sup>及玻璃微球<sup>[8]</sup>。其中炭微球仅见于Müller的报道;而氧化钇微球尽管性能很稳定,但由于比重大、球化差,故自70年代起就淘汰<sup>[9]</sup>。陶瓷微球也由于球化差、比重大而被放弃<sup>[8]</sup>。树脂微球由于比重较轻、球化好,使用较方便,是目前应用较多的微球。但由于和<sup>90</sup>Y结合有缺陷及微球本身可在机体内降解,故在取得疗效的同时也出现了因<sup>90</sup>Y进入血循环及肺部所引起的严重并发症<sup>[8-11]</sup>。为解决这些问题,1987年,美国Theragenics公司和Missouri大学合作研制了一种名叫Theraspheres的玻璃微球,直径约15~30 $\mu$ ,比重为3.29g/ml。该微球本身含有<sup>31</sup>P或<sup>90</sup>Y成份,性能稳定,在有机体内难以溶解,尤其是后者,在1% EDTA溶液中24小时的溶出率小于0.07%。经高通量中子轰击后,其理化性能不变<sup>[8]</sup>。

## 三、微球直径及其在肝脏的分布

肝脏恶性肿瘤放射性微球的治疗成功有两个基本条件:①肿瘤动脉血供大于正常肝组织,使微球能大量积聚于肿瘤内;②正常肝组织内微球分布均匀,以减少因局部放射

性微球积聚而造成肝坏死。即既要有高的癌/肝比(T/N)又要有低的分布变异系数(%CV),而这两者均对微球的直径有一定的要求。Meade用15 $\mu$ , 32.5 $\mu$ 及50 $\mu$ 三种不同直径的微球注入25只肝左右叶均种植有唾液腺癌的雄性DA鼠的主动脉内,5分钟后处死,并按0.1g大小取80个肝标本,测定其放射活性来计算T/N及%CV。15 $\mu$ , 32.5 $\mu$ 及50 $\mu$ 三种不同直径微球的T/N分别为 $3.18 \pm 3.4$ ,  $3.21 \pm 3.24$ ,  $0.88 \pm 0.83$ ,而%CV则分别为 $55.5 \pm 8.3$ ,  $35.0 \pm 16.8$ ,  $19.7 \pm 6.8$ 。为此他认为:直径32.5 $\mu$ 的放射性微球既能较好地积聚在肿瘤内,又能均匀地分布在正常肝组织内,最适于肝脏恶性肿瘤的内放射治疗<sup>[3]</sup>。但Chamberlain将直径 $17.5 \pm 2\mu$ 的<sup>90</sup>Y树脂微球经胸主动脉注入Vx2新西兰大白兔肝癌模型,得到不同于Meade的结果:T/N为9.4~123.8:1,平均为30:1,而其放射活性强度分布的%CV为32%~34%<sup>[13]</sup>。Burton用直径 $17.5 \pm 2.5\mu$ 及 $32.5 \pm 2.5\mu$ 的<sup>90</sup>Y树脂微球治疗35名肝癌病人,并通过活检测定不同部位的放射活性,得出T/N为0.4:1~45:1,平均为6:1<sup>[14]</sup>。Kim(1962年)也指出:在临床使用大剂量治疗时,放射性微球在肝脏分布不均匀的现象会变得不明显。综上所述,临床使用的放射性微球直径应以15~35 $\mu$ 为好,这样既能取得很好的治疗效果,又能防止出现明显的肝功能损害。

## 四、<sup>90</sup>Y的治疗剂量及测算

<sup>90</sup>Y的平均 $\beta$ 射线能量为0.9367MeV, 37kBq(1 $\mu$ Ci)的<sup>90</sup>Y释放的能量可使每克组织初始时每天受到47.2cGy的照射,<sup>90</sup>Y的平均寿命为3.86天。这样37kBq的<sup>90</sup>Y完全衰变可使每克组织受到大约182.2cGy的照射,核素在脏器内均匀分布时,一定的吸收剂量所需的37kBq量可按下列公式计算<sup>[9]</sup>:剂量(37kBq)=所需吸收剂量(Gy)×脏器重量(g)/1.82。

1989年, Klein研究了 $^{90}\text{Y}$ 抗铁蛋白经心脏注入治疗HepG2人工肝母细胞瘤种植的雄性裸鼠, 结果发现当肿瘤吸收剂量为10~15 Gy时, 仅能使肿瘤生长延缓; 而当剂量为20~50 Gy时, 这种作用较明显; 只有肿瘤吸收剂量为75~124 Gy时, 才能使肿瘤缩小<sup>[5]</sup>。Mantravadi<sup>[10]</sup>及Herbal<sup>[11]</sup>根据自己的临床治疗结果, 也认为只有肝脏平均吸收剂量为50~100 Gy时才能取得较好的疗效。Houle甚至认为只有在高剂量(75~100 Gy)时才能对原发性肝癌有明显的疗效<sup>[16]</sup>。Kim(1962年)、Grady<sup>[9]</sup>、Arie<sup>[11]</sup>等报道有疗效的剂量均在50 Gy以上。为此, 在拟定临床治疗剂量时, 应以50~100 Gy为全肝平均吸收剂量<sup>[6]</sup>, 加上大于1的T/N, 可争取使肿瘤吸收剂量在75 Gy或更高。

### 五、病人的选择及给药方法

肝脏恶性肿瘤病人作放射性微球内放射治疗的适应症为①肿瘤为多血管; ②无明显肝外转移; ③Karnofsky评分 $\geq 70\%$ ; ④原发瘤在胃和结肠的转移性肝癌; ⑤无明显肝-肺分流<sup>[10]</sup>。此外, 巨大肿瘤则往往因肿瘤包绕血管而使其血管变少, 为此, Grady认为这些病人的疗效也不好<sup>[9]</sup>。

由于选择性血管造影技术的提高, 自70年代末, 放射性微球几乎全经肝动脉导管注入, 其中绝大多数经股动脉逆行插管至肝动脉的, 只有部分为手术探查时经胃十二指肠动脉逆行插管至肝动脉。导管头端应超过胃十二指肠动脉, 以避免放射性微球进入该动脉。在注入 $^{90}\text{Y}$ 放射性微球时, 先经导管注入74~148 MBq (2~4 mCi)的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (90%直径为20~50  $\mu$ ), 以排除可能存在的明显肝-肺分流及微球进入胃十二指肠动脉。少量的肝-肺分流不是禁忌症, 但 $^{90}\text{Y}$ 的肺分流量不得超过370 MBq (10 mCi)。一旦发现胃肠道显像, 只好放弃该疗法, 否则可能引起胃肠道并发症。然后通过封闭装置

将 $^{90}\text{Y}$ 放射性微球注入肝动脉<sup>[6, 15, 16]</sup>。

### 六、毒副作用

动物实验中, 几乎所有动物的体重和行为均未见异常, 尿素氮、肌酐、总蛋白及胆红素均在正常范围, 对照组及实验组动物均有一过性酶升高[如淀粉酶、碱性磷酸酶(AKP)、血清转氨酶(ALT)], 通常术后2~3周最高, 此后渐渐下降。实验组升高幅度更大, 最大剂量组(300 Gy) AKP及ALT上升至正常的15倍, 术后5周逐渐下降。而血常规检查始终在正常范围。在树脂微球组, 尚见因微球降解引起肺内多发结节、坏死与炎症, 以及微球进入胃十二指肠引起的胃溃疡、出血和死亡。病理检查发现, 除实验组一只犬肝脏呈多发结节性肝硬变外, 余肉眼检查均正常。显微镜下可见: 对照组肝细胞肿胀, 胞浆内见苍白颗粒, 细胞呈空泡变性, 正常肝窦结构模糊, 许多中央静脉不清楚, 部分呈偏心性管壁增厚, 并出现多管状结构, 而汇管区纤维化不明显。与此形成鲜明对照, 实验组除上述改变外, 尚可见不同程度汇管区纤维化及肝细胞灶性坏死, 汇管区小血管内可见微球。在300 Gy组, 汇管区和增生结节有桥状联系。此外, 有些实验动物的胆囊有微小梗死灶、坏死区及胃十二指肠溃疡。但所有动物的骨髓检查均正常<sup>[6, 12]</sup>。

临床应用中也可见: 一过性术后发热, 部分病人食欲低下, 少数出现胃十二指肠溃疡及炎症。其中一例在幽门前区活检标本中可见放射性微球, 另一例原有十二指肠溃疡史的患者出现上消化道出血, 但这些并发症的内科治疗均有效<sup>[15]</sup>。实验室检查示: 一过性酶升高(术后几天至几周), 少数出现轻度黄疸。所有使用 $^{90}\text{Y}$ 玻璃微球的病人血象及肺部检查均正常, 但在 $^{90}\text{Y}$ 树脂微球病人中可见骨髓抑制<sup>[10]</sup>及肺纤维化( $^{90}\text{Y}$ 溶出及肝动静脉瘘)<sup>[16]</sup>, 个别病人(原有肝硬化)出现衰弱、黄疸, 进而衰竭出现放射性肝炎<sup>[9]</sup>。

这些严重并发症中,因 $^{90}\text{Y}$ 溶出引起的可用 $^{90}\text{Y}$ 玻璃微球来解决<sup>[8]</sup>;术前用 $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ 作肝-肺分流扫描可消除因明显动静脉瘘而引起的肺纤维化<sup>[15,16]</sup>;超选择插管<sup>[16]</sup>及使用血管活性剂<sup>[9]</sup>则可能阻止微球进入十二指肠,避免胃肠道并发症;而选择合适的病例则可减少放射性肝损害<sup>[9]</sup>。

### 七、肝脏对 $^{90}\text{Y}$ 放射性微球的耐受性

大量研究表明:正常肝脏可以耐受大剂量 $^{90}\text{Y}$ 微球的内放射,患有肿瘤的肝脏也可接受相当大的放射剂量。Wollner在犬的肝动脉内注入相当于150~300Gy的 $^{90}\text{Y}$ 玻璃微球(肝脏实际剂量为136.5~354.8Gy),发现肝脏能很好地耐受这样大剂量的内放射(除一过性的血清酶升高外)而保持临床上的沉默,尽管在显微镜下有一定的改变<sup>[6]</sup>。Kim(1962年)认为正常犬的肝脏可以耐受一次性剂量大至3.7GBq(100mCi)的 $^{90}\text{Y}$ 微球的内放射,而仅出现一过性AKP、BSP、SGPT升高。Ariel在40例转移性肝癌患者的治疗中,平均 $^{90}\text{Y}$ 微球剂量为3.7GBq,同时还给予5-FU、DDP及MTX;所有患者均能很好地耐受而仅有一过性(2~4周)的SGPT升高<sup>[11]</sup>。Herba及Houle报道了22例 $^{90}\text{Y}$ 玻璃微球内放射治疗的肝恶性肿瘤患者的情况,剂量均在50~100Gy之间,其中75~100Gy的有7例,均未发现有明显肝损害<sup>[15,16]</sup>。

### 八、疗效

Grady报道了25例转移性肝癌用 $^{90}\text{Y}$ 树脂微球治疗的结果:17例肿瘤缩小,16例症状有缓解,1例存活超过3年,2例在2年以上<sup>[9]</sup>。Ariel的结果更令人鼓舞:40例用 $^{90}\text{Y}$ 树脂微球治疗的转移性肝癌平均生存期为28个月(9~60个月)<sup>[11]</sup>。新近研制的 $^{90}\text{Y}$ 玻璃微球的初步临床应用也取得了一定的疗效。一组15例肝恶性肿瘤的治疗效果为:10例病灶稳定4个月,其中6例病灶缩

小,1例术后16周时缩小最著,4例临床症状和体征缓解<sup>[15]</sup>。而另一组7例原发性肝癌患者中,1例(75Gy组)病灶稳定12周,另1例116周后仍活着(100Gy组)<sup>[16]</sup>。

### 九、合并治疗问题

Ariel(1967年)将肝脏 $^{90}\text{Y}$ 放射性微球内放射和化疗结合治疗转移性肝癌取得了比上述单一疗法均好的效果:前两者的平均生存期分别为4.6个月及3.9个月,而两者结合使用的平均生存期为5.6个月。Webber(1978年)用外放射结合肝动脉化疗(FU-DR)治疗转移性肝癌取得明显效果:13例患者的中位生存期为412天<sup>[17]</sup>。两者的结果提示人们:联合疗法能产生明显的协同作用,提高疗效。Ariel(1982年)又分析了201例转移性肝癌对各种治疗方法的反应,发现 $^{90}\text{Y}$ 微球+肝动脉局部化疗的效果最好,平均生存期为28个月(9~60个月)<sup>[11]</sup>。在应用放射性微球进行肝脏内放射治疗时,要结合肝动脉化疗及其它疗法如栓塞疗法等。

### 十、结 语

放射性微球内放射治疗肝脏恶性肿瘤已摸索了近30年,然而真正具有现代意义的经肝动脉插管注入 $^{90}\text{Y}$ 微球的内放射疗法却只有十多年的经验。虽然取得令人振奋的效果,但仍有一些问题待解决。如临床病例积累不多,且大部分为转移性肝癌,原发性肝癌甚少,因而对原发性肝癌的放射性微球内放射治疗了解更少;研制比重较轻、性能稳定及在生物体内不降解的微球;正确测定肝脏体积及所受的放射剂量,以保证在不出现严重肝损害的前题下使肿瘤受到最大量的内放射;与其它疗法合用等。

### 参 考 文 献

- 1 Lewin K et al. Arch Pathol, 1973; 96: 21-26
- 2 Nerenstone SR et al. Cancer Treat

- Rev, 1988; 15:1-31
- 3 Meade VM et al. Eur J Cancer Clin Oncol, 1987; 23 ( 1 ):37-41
  - 4 Nakhgevang KB et al. Cancer, 1988; 15:1-31
  - 5 Klein JL et al. Cancer Res, 1989; 49: 6383-6389
  - 6 Wollner IS et al. Cancer, 1988; 61: 1336-1344
  - 7 Stillwagon GB et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 17:1223-1229.
  - 8 Ehrhardt GJ et al. Nucl Med Biol, 1987; 14 ( 3 ):233-242.
  - 9 Grady ED. Dis Col Rect, 1979; 22 ( 6 ):371-375.
  - 10 Mantravadi PVP et al. Radiology, 1982; 142:783-786.
  - 11 Ariel IM. J Surg Oncol, 1982; 20:151-156.
  - 12 Wollner IS et al. Cancer Res, 1987; 47: 3285-3290.
  - 13 Chamberlain MN et al. Br J Surg, 1983; 70:596-598.
  - 14 Burton MA et al. Eur J Cancer Clin Oncol, 1989; 25 ( 10 ):1487-1491.
  - 15 Herba MJ et al. Radiology, 1988; 169:311-314.
  - 16 Houle S et al. Radiology, 1989; 172: 857-860.
  - 17 Webber BM. Cancer, 1978; 42:1087-1095.

## <sup>90</sup>Y-玻璃微球治疗肝癌的辐射剂量学

上海医科大学附属中山医院核医学科 李险峰\* 王凤琴综述 赵惠扬 袁爱娜审

**摘 要:** <sup>90</sup>Y-玻璃微球经肝动脉局部灌注可使放射性高度浓聚于肿瘤部位,直接杀伤肿瘤,达到治疗目的。为了从辐射剂量学方面对其进行评价,本文着重综述了<sup>90</sup>Y-玻璃微球的基本特性、体内分布,以及内照射吸收剂量和注入量的计算方法。

放射性<sup>90</sup>Y-玻璃微球经肝动脉局部灌注内照射治疗肝癌是一有前途的抗癌新方法<sup>[1]</sup>。它可使放射性高度浓集在肿瘤部位,直接造成肿瘤细胞的损伤和破坏,从而达到治疗目的。此法具有对正常组织损伤小,无全身放射反应,操作简便,对工作人员无害等优点。现将其辐射剂量学方面的资料简述如下。

### 一、<sup>90</sup>Y-玻璃微球的基本特性

<sup>90</sup>Y发射纯β射线,物理半衰期为64.0小时,β粒子的平均能量为0.9314MeV,最大能量达2.26MeV,最大组织穿透力小于1cm,平均穿透力为0.25cm。以上特性使<sup>90</sup>Y适于内照射治疗。

<sup>90</sup>Y-玻璃微球注入机体后不分解,不被组织吸收,对组织无副作用,具有良好的

相容性,可在微小血管内长期滞留,并且,<sup>90</sup>Y不从载体上游离释放,无生物降解作用,避免了经血循环扩散到全身而造成的骨髓抑制等损伤。

### 二、<sup>90</sup>Y-玻璃微球的体内分布

通过肝动脉插管注入的<sup>90</sup>Y-玻璃微球,在没有发生肝外阻塞时,大部分聚集在肝脏和肿瘤内,癌/肝比值最高可达10:1,最低也可小于1。采取措施可以提高癌/肝比值,减低肝内分布变异系数,使肿瘤内聚集更多的放射性,肝内放射性分布更均匀,这样可以提高肿瘤治疗成功率。使用血管收缩剂类药物,可使正常组织血管收缩,而肿瘤血管不收缩,这样就减少了肿瘤周围正常组织接受量,相应地增加肿瘤接受量,从而使肿瘤接受尽可能大的吸收剂量。

\* 现在山西医学院附一院核医学科