

量。这些情况，对于我们评价治疗效果是必须注意的，也正是这内照射吸收剂量估算的不完全，使得加强对内照射剂量估算模式的研究变得非常重要。

参 考 文 献

1 Mantravadi RVP et al. Radiology, 1982; 142:783-786

2 Zeissman HA et al. J Nucl Med, 1983; 24:871-875
 3 赵惠扬等. 核医学, 上海: 上海科学技术出版社, 1981:131
 4 Houle S et al. Radiology, 1989; 172: 857-860
 5 Herba MJ et al. Radiology, 1988; 169: 311-314
 6 Yuan Ai-na et al. The 10th Asia Pacific Cancer Conference, 1991

¹³¹I-碘化油治疗肝癌的辐射剂量学研究

上海医科大学中山医院核医学科 李险峰综述 袁爱娜 赵惠扬审

摘 要: γ-相机和 SPECT 仪, 一方面可以对病人进行连续显像, 另一方面可运用计算机专门的定量技术, 再加上模型实验, 明了药物体内分布和排泄情况, 并确知肿瘤和其他组织的核素浓聚量及核素实际聚集区域的体积大小, 从而根据MIRD方法, 获得肿瘤及其他组织或器官的辐射吸收剂量分布。本文综述了获得¹³¹I-碘化油治疗肝癌的辐射剂量学资料的基本原理和方法程序。

1979年, Nakakuma等^[1]发现: 经肝动脉注入的碘化油, 可选择性地聚集于有血供的肝脏肿瘤。以后, 人们将碘化油标记上放射性同位素¹³¹I, 对其治疗肝癌的体内分布及动态学进行了广泛的研究^[2-7], 但对体内各器官组织接受的吸收剂量研究却很少。而通过这方面的研究可以明了各器官组织对¹³¹I-碘化油的吸收剂量分布, 来决定注入最佳用量, 使正常组织的吸收剂量在容许范围内, 肿瘤接受的吸收剂量则最大, 从而获得好的治疗效果。

一、方 法

为了计算¹³¹I-碘化油的辐射吸收剂量, 必须获得下列资料^[8]: 1. 放射性核素的物理特性。包括射线种类、不同射线能量及其在组织中的穿透力等; 2. 放射性药物在体内包括肿瘤等器官的滞留时间, 如有效半衰期等; 3. 核素在体内的分布。如体内不同部位有多少放射性聚集, 放射性聚集区域的体积等。

放射性药物本身的基本指标, 如放射性浓度、放射性比度、放化纯等, Nakajo^[4]提到它们的数值, 分别为 122.1MBq/ml, 96.2MBq/g, 96%, 并且不应低于以上值。

研究对象是明确诊断的肝癌病人。

病人在注入药物前一天和后六天内, 每天口服碘化钾300g, 封闭甲状腺组织。病人仰躺在ECT探头下, 从肝动脉注入一定量的药物, 最后用生理盐水冲洗插管。以上方法一般没有疑义, 但注入药物的速度与用量却有不同。有人以 1ml/min 的速度, 注入 5ml (17.76~20.35MBq) 的剂量^[4], 也有人以 10~15ml/h 的速度, 注入 3~5ml (7.4~888MBq) 的剂量^[3, 5]。

用 SPECT 采集计数, 时间一般取 1 小时 (或 2 小时), 1 天, 3 天, 7 天, 每次采集 36 个投射面, 每面收集 90 秒。在注入后 10 分钟或 30 分钟内, 计算机每 30 秒收集一次计数, 获得各部位的动态学资料。脉冲分析器的能窗为 20%, 能峰为 364keV。

另外, 在 5, 15, 30 分钟和 1, 2, 4

小时,以后每24小时,采集静脉血,测其计数。每日收集尿液,每日测一次。这两项工作,一直至第七天。通过这些资料,可以获得药物在血和尿中的清除速率,这对吸收剂量的计算和评价都非常有用。

二、体内分布

肝动脉注入¹³¹I-碘化油,主要分布在肝脏、肺脏和肿瘤,大约注入量的80%~90%集中在肝(包括肿瘤),10%~20%在肺脏,10%~20%在肿瘤^[8]。肝脏肿瘤与肝的浓聚率比值较高,范围为8:1~12:1。比值与每个病人的情况有很大关系,肿瘤的性质也影响着比值,对于肝细胞癌,比值为 4.3 ± 3.6 ,而对于肝转移癌,则为 2.4 ± 0.7 ^[2]。另外,出现在循环系统或脾脏、骨髓内的¹³¹I-碘化油,很少超过0.8%^[5-7]。

肿瘤内碘化油的排泄,有人认为存在两种成分,一种是快成分,一种是慢成分^[4]。

¹³¹I-碘化油的排泄途径一般可描述如下:肝脏(包括肿瘤)→肝静脉→下腔静脉→肺脏→主动脉→肾动脉→肾脏→尿^[4]。药物在肿瘤、肝脏、肺脏的有效半减期,有人报道分别为4.7~5.7天,3.5~4天,4~5天^[8],也有人报道是 5.7 ± 1.2 天, 3.7 ± 0.6 天, 4.3 ± 0.8 天^[4]。

三、SPECT定量技术

体内某一器官的体积,聚集的放射性及药物在体内的组织学分布,对于获取精确的各器官的吸收剂量值是非常必要的。SPECT定量分析的阈值法较为实用。此法的工作程序是,SPECT旋转探头,采集显像器官的360°的平面像信息,计算机根据这些信息,利用X-CT的断层算法重建横向断层像,然后,根据所有断层上的最大pixel计数求得阈值,并将每一断层上超过阈值的pixel数目相加求和,即得总voxel数,再乘以voxel与体积cm³的转换系数,即得感

兴趣器官的体积^[9]。但是,一个最佳阈值水平受到了感兴趣器官大小、周围组织本底和重建图象的算法等因素的影响,难以确定^[9]。为了解决这些问题,Mortelmans等^[10,11]提出一个新的阈值法。此法可依据灰度水平直方图,自动地选取阈值,并且运用了直线回归法,修正由系统响应造成的误差。此法的优点是,除需人工划定感兴趣区外,可自动、快速地选值,直至求出结果。它的测量值与真实值的相对误差比以往的阈值法(如Fixed Threshold Method)要精确,可低到8%^[10]。但是,由于系统响应由许多因素所决定,对每一位病人,其回归方程需改动,所以,仍然不太实用^[12]。

显像系统的灵敏性,限制了投射计数的内在空间和角密度的真实测量,正是这些原因便产生了人为的、统计的误差,减低了图像的对比度^[13]。为了解决这个问题,人们开始使用计算机图像处理技术,减少误差。目前,已发展了9点平滑处理和许多过滤器技术(Wiener filter^[12], Band pass filter^[12], V filter^[14]等),取得了令人满意的效果。

1989年,Murase等^[12]把新阈值法(简称ATSM)与过滤器技术相结合,进行了一系列的研究。结果表明,ATSM与V-过滤器技术结合,可使相对误差由 $37.7\% \pm 26.9\%$ 降至 $5.5\% \pm 4.2\%$,并且回归方程无需经常改动。另外,对于小体积的测量,也具有相当潜力。当然,它也有不足,如本底的大小、核素吸收率的高低、核素的分布不均、感兴趣区的大小等仍然影响着最后结果。

SPECT定量技术实际用于病人之前,必须进行对照模型研究,对整个显像和处理的全过程进行校正,因为资料采集、计算机图像处理、组织衰减补偿等不可能没有误差^[15]。通过校正模型研究,可以解决许多能影响横向断层像上放射性计数的因子,如显像时间、断层厚度、数学过滤器、图像重建算

法、衰减补偿平衡因子等^[26]。模型研究与人体研究,应在对等或相似条件下完成,如使用同一种核素、同一显像设备、同样的矩阵、同样的角度、同样的散射介质等,并且,也只有这样才有实用价值。

除了阈值法,1989年,Zanizonic^[16]

$$Ct(n_i) = Cn_i - \left\{ Cn_{i-1} - 1 + \left[\frac{n_i - (n_i - 1)}{(n_n + 1) - (n_i - 1)} (Cn_{i-1} - Cn_{n+1}) \right] \right\} \quad (1)$$

由于组织的衰减和散射,增加了计数的误差,Zanizonic^[16]为了校正这些误差,使用了一个复合修正系数, $1 + 1.5 \exp(-C_b/C_t)$,那么(1)式结果可修正为:

$$C_t' = [1 + 1.5 \exp(-C_b/C_t)] \cdot C_t \quad (2)$$

这种方法可使靶器官的放射性测量,精确到±10%,但是,它仍受到下列各方面的限制:①感兴趣区周围组织散射线的干扰;②辐射内在的非均匀衰减和小角度散射;③低计数导致的高统计误差;④显像中尤其是小区域的空间定位,如小体积肿瘤。

四、模型选择

人体模型应当与正常人的解剖学、组织密度等一致^[16]。Anthropomorphic模型^[17]是一个头-躯干模型,它所包括的脑、心、肠道、肾、肝、肺、脾、甲状腺等组织器官,其平均尺寸、形态、密度均与人体解剖所得资料一致。所用的材料环氧树脂塑料和不透水的凝胶,均属组织等效,其经压模成形技术处理,形成人体外壳、器官外壳。装配时,使用不透水的聚四氟乙烯垫圈和尼龙栓。该模型不含颅骨及其它骨骼,肝模型内含三个小球,模拟肝内肿瘤。使用时,模内充满生理盐水,即成为人体等效模型。另外,Alderson人体模型^[18]也较常用。它的外壳是由3mm厚的醋酸丁酸纤维素组成,肝脏容积1410ml,头3800ml,脾120ml,肾230ml,另外还有4,10,13,20,30,61.5,102ml不同容积的小球,用来模拟肿瘤。

又提出了一种新的SPECT定量方法,它可以测量靶器官的放射性大小。计算机重建图像后,可求出每一断层靶器官的聚集放射性。实际应用时,应减本底的计数,则是通过上下层计数直线外推估计的。计算公式^[16]可表示如下:

五、内辐射吸收剂量的计算

应用MIRD (Medical Internal Radiation Dose)方法,已产生了一系列放射性药物内辐射吸收剂量的正式报告^[19, 20]。此法同样适用于¹³¹I-碘化油,现表述如下:

$$\bar{D}(t \leftarrow s) = \tilde{A}_s \cdot S(t \leftarrow s) \quad (3)$$

式中, \bar{D} : 平均吸收剂量(Gy); \tilde{A}_s : 源器官的累积放射性(Bq·S); S: 单位累积放射性的平均吸收剂量(Gy·Bq⁻¹·S⁻¹)

S因子定义为:

$$S(t \leftarrow s) = \sum \Delta_i \Phi_i(t \leftarrow s) \quad (4)$$

式中Φ是单位靶组织的吸收分数,Δ是吸收剂量平衡常数(J·Bq⁻¹·S⁻¹)。

根据¹³¹I-碘化油的体内分布,对肿瘤造成的吸收剂量,可写成:

$$\bar{D}_T = \tilde{A}_T S(T \leftarrow T) + \tilde{A}_{NL} S(T \leftarrow NL) + \tilde{A}_{lung} S(T \leftarrow lung) \quad (5)$$

式中T表示肿瘤,NL表示正常肝组织, lung表示肺。对于肝脏和肺脏等器官的吸收剂量,可依此类推。计算所需参数,可查阅有关资料,如Φ见于MIRD Pamphlet No3, No5^[23], No7, No8, Δ_i见于MIRD Pamphlet No10^[24], S见于MIRD Pamphlet No11^[25]或重新计算。《核医学》^[22]中刊有部分表格,可参考。所有参数应转换成国际单位(SI)。

\tilde{A} 的值,是一个最困难的问题^[37],获得它必须进行有效的定量测量,并有一个正确的校正参数。根据MIRD方法,只要求出源

器官起始的放射性,用下式就可求出其累积放射性:

$$\tilde{A}(0, \infty) = A(0) / \lambda_{\text{有效}} \quad (6)$$

式中 $\lambda_{\text{有效}}$ 表示药物在源器官的有效衰减系数。

实际应用时,人们往往采用经验公式,以求简单而又实用。有人以下式求 S 的估计值^[4]:

$$\log S(\text{rad}/\mu\text{Ci}\cdot\text{h}) = -0.937 \cdot \log \text{Mass}(\text{g}) - 0.494(r = 0.9976) \quad (7)$$

然后用下式求肿瘤的内辐射吸收剂量:

$$D_T = S_t(\tilde{A}_1 + \tilde{A}_2) \times 10^2 \quad (8)$$

式中, S_t 为肿瘤的 S 估计值; \tilde{A}_1 为快成分的累积放射性; \tilde{A}_2 为慢成分的累积放射性

$$\tilde{A}_1 = 1000\mu\text{Ci} \times 24\text{h} \times 1/2 \times A_1; \tilde{A}_2 = 1.44 \times 1000\mu\text{Ci} \times 24\text{h} \times A_2 \times T_2$$

A_1, A_2 , 分别为快慢成分的起始放射性; T_2 为慢成分的有效半减期。

表达式中涉及到的快慢成分是指¹³¹I-碘化油在肿瘤内存在的两种排泄成分,慢成分的滞留时间要比快成分长得多。对于其它器官的吸收剂量的计算,可依此类推。

六、内辐射吸收剂量的评价

计算药物对各器官及肿瘤造成的内辐射吸收剂量,对评价疗效,指导治疗,制定治疗计划,非常重要而有价值^[30]。通过预实验,可从计算结果推知一个最佳注入量。选择原则是:肿瘤接受最大吸收剂量,而其它正常组织无损害^[8]。Nakajo^[4]的研究结果认为,1.11GBq30(mCi)为最佳注入量的上限值。随着研究的不断深入,有关结果将有助于选择更佳的注入量。

参 考 文 献

- 1 Nakakuma K et al. Jpn Deutsche Med Berjete, 1979, 24:675
- 2 Jean-lue Raoul et al. Radjology, 1988, 168:541-545

- 3 Madsen MT et al. J Nucl Med, 1988, 29:1038-1044
- 4 Nakajo M et al. J Nucl Med, 1988, 29: 1066-1077
- 5 Park CH et al. Radiology, 1987, 164: 585
- 6 Yumoto Y et al. Radiology, 1985, 154: 19-24
- 7 Ohish H et al. Radiology, 1985, 154:25 -29
- 8 Myers M et al. Nucl Med Biol, 1986, 13(4):438
- 9 Murase et al. Image Technol Info Dispa-ly, 1983, 19:177-183
- 10 Mortelmansol. Eur J Nucl Med, 1986, 12(4):284-290
- 11 Dosu N. IEEE Trans Syste Man Cyber, SMC-9:62-66
- 12 Murase K. Eur J Nucl Med, 1989, 54: (1)21-25
- 13 Willian LK. Nucl Med Biol, 1987:14: 207
- 14 Kuwahara M et al. Automidca, 1980, 3: 107-109
- 15 Willian LK. Nucl Med Biol, 1987, 14: 208
- 16 Zanizonico PB et al. Semia Nucl Med, 1989, 19(1):47-61
- 17 Zanizonico PB et al. J Nucl Med, 1988, 29(5):845 (abstr)
- 18 Losilevsky G et al. Semin Nucl Med, 1989, 19(1):33-46
- 19 Lathrop KA et al. J Nucl Med, 1973, 14:49-50
- 20 David AW et al. J Nucl Med, 1989, 30: 1117-1122
- 21 Loevingger K et al. MIRD Pamphlet No1 Soc Nucl Med, New York, 1976
- 22 赵惠扬等.核医学,上海:上海科学技术出版社, 1981
- 23 Synder WS et al. MIRD Pamphlet No5, Soc Nucl Med, New York, 1978
- 24 Dillman LT. MIRD Pamphlet No10, Soc Nucl Med, 1975
- 25 Syder WS. MIRD Pamphlet N0 11, Soc Nucl Med, 1975
- 26 Gerald L et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985, 11:335-348
- 27 Robertson TS. Int J Appl Radiat Isot, 1982, 33:81-90