

# 樹脂釷 90 微球肝腫瘤治療的最佳化劑量

李潤川<sup>1</sup>、林可瀚<sup>2</sup>、梁慧隆<sup>3</sup>、台灣介入放射線學會工作小組\*

<sup>1</sup>台北榮民總醫院腹部影像醫學科, 臺北, 台灣

<sup>2</sup>台北榮民總醫院核醫部, 臺北, 台灣

<sup>3</sup>台灣介入放射線學會, 高雄, 台灣

## 壹、釷 90 的治療地位

釷 90 在體內半衰期約 2.67 天, 注射一次可持續釋放能量長達 2 週使癌細胞凋亡。釷 90 樹脂微球與血管有生物相容性但不具生物降解性。目前使用釷 90 樹脂微球的適應症除了肝癌外, 還有大腸癌肝臟轉移、乳癌、或肺癌肝臟轉移等等, 也能夠做為其他化療的輔助治療 (Conjunctive therapy)。過往選擇性體內放射治療 (Selective Internal Radiotherapy, 以下簡稱 SIRT) 主要用在 BCLC (Barcelona Clinical Liver Cancer) stage B 病人, 現在擴增使用在等待肝臟移植的病人作為移植前的銜接治療 (Bridging therapy), 或是大體積腫瘤做降階治療 (down-staging)、以及 Stage C 肝門脈腫瘤栓塞 (Portal vein thrombosis) 的病人, 都是可以考慮 SIRT 的治療族群。Dr. Kudo 指出腫瘤大小 >6cm 或是有 7 顆以上小腫瘤都對肝動脈栓塞化學療法 (Transarterial chemoembolization, 以下簡稱 TACE) 效果很差<sup>1</sup>, 因此凸顯 SIRT 在這些病人群的治療地位, 治療方式可分為全肝 (Whole liver), 雙側 (Bilobar), 放射肝葉切除 (Radiation lobectomy), 放射肝段切除 (Radiation segmen-

tectomy) 等, 選擇釷 90 時要考慮多面向的議題, 從挑選合適的病人、進行核醫檢查預估劑量、給藥後再次追蹤藥物分佈, 需要跨專科的團隊合作才能進行安全、有效的治療。

## 貳、Radiation dosimetry 輻射劑量測定的必要性

Dosimetry 的目標: 一為避免過量的輻射能量被正常肺、肝細胞吸收, 二為使腫瘤細胞能吸收大量的輻射能量。因為注射到身體的輻射活度 (Gigabecquerels, GBq) 並不等於腫瘤細胞實際吸收的輻射能量 (Grays, Gy), 而真正發揮效果的為後者, 所以我們需要分別計算不同器官合適的劑量 (表一)。

藉由公式發現, 即使給予相同劑量, 組織質量較小的病人會接受較大的輻射能量, 為了避免傷害正常組織器官, dosimetry 是必要的治療前評估。

通訊作者: 梁慧隆 理事長  
電話: 07-3422121  
地址: 813 高雄市左營區大中一路 386 號放射線部

\* 台灣介入放射線學會工作小組  
招集人: 梁慧隆 理事長  
成員: 李潤川、梁博欽、劉益勝、鄭媚方、林可瀚、柳建安、David Ng

Lung dose	<20 Gy
Liver dose	<40 Gy (Cirrhosis) <50 Gy (No Cirrhosis) <70 Gy (radiation segmentectomy or lobectomy)
Tumor dose	>120 Gy if possible

表一．劑量轉換公式與常用器官劑量

## 參、如何進行 Dosimetry

首先運用平面造影 (PLANAR imaging) 和複合式單光子電腦斷層儀 (SPECT/CT) 影像計算肺分流量 (Lung shunting, 簡稱 LS)、腫瘤 / 正常肝細胞占比 (Tumor-to-liver normal ratio, 簡稱 TNR) 以及肝外器官吸收劑量例如：膽囊、胰臟、腸胃。目前廣為接受的 Dosimetry 方法有 2 種 (表二)，BSA method 公式分成兩部份，一是基本劑量 (BSA-0.2)：只依體型 (body size) 計算，二是補充劑量：根據 ( $V_{\text{tumor}}/V_{\text{total liver}}$ ) 推估腫瘤比例 (Tumor fraction) 而得，再根據 lung shunting 以及先前接受的化療調整總劑量，雖然此計算方式無法得知組織吸收劑量，但 BSA method 是目前臨床試驗中使用最廣泛也是被視為最安全的方法。

Three Compartment Partition model 是被視為較具科學性的推估劑量模型，由肝、肺、腫瘤 3 個分室來推估，需要的參數有 Lung shunting、TNR、正常肝以及肺的質量 (Mass of normal liver, Mass of lung)，分別得出 3 個器官分室的劑量，在沒有超過肺及正常肝的安全劑量下，可以提高腫瘤放射劑量到甚至大於 120 Gy (表三)。至今體內鉍 90 放射治療

並未有一個完美的劑量預估模型，傳統的 BSA method 仍有重要角色，尤其在 multifocal Hepatocellular carcinomas (HCC) 或是腫瘤邊界難以定義的病人。

### 1. BSA (Body surface area) method<sup>2</sup>

$$\text{BSA} = 0.0247 \times \text{height}^{0.725} (\text{m}) \times \text{weight}^{0.425} (\text{kg})$$

$$\text{Activity of SIR-Sphere (GBq)} =$$

$$(\text{BSA} \cdot 0.2) + \frac{\text{Tumor volume}}{\text{Tumor volume} + \text{Volume of normal liver}}$$

### 2. Partition model<sup>3,4</sup>

$$D_L = \frac{49.38 \cdot A_0}{m_L} L$$

$$D_T = \frac{49.38 \cdot A_0}{\frac{1}{T/N} (m_{NL} + T/N \cdot m_T)} (1 - L) = T/N \cdot D_{NL}$$

\* $D_L$  = Dose of lung

$A_0$  = total delivered activity

$m_L$  = Mass of lung L = Lung shunting

$D_T$  = Dose of tumor

T/N = Tumor to normal liver ratio

$m_T$  = Mass of tumor

表二．臨床上使用的二種估算模型

	優點	缺點
BSA method	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 經眾多臨床試驗確效、安全</li> <li>• 適合瀰漫性或邊界難界定的腫瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 沒有考慮 TNR</li> <li>• BSA 與 liver mass 不一定成比例</li> </ul>
Partition model	<p>將 TNR 納入計算公式，考慮腫瘤細胞與正常組織應有不同劑量個人化劑量</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 計算及使用較複雜</li> <li>• 不適合瀰漫性、邊界模糊的腫瘤</li> </ul>

表三 .Dosimetry 模型的優缺點比較

## 肆、治療後的劑量追蹤 (Post treatment Dosimetry)

為了確認給予的劑量正確分佈到腫瘤，給藥後的追蹤不僅讓醫師預估治療效果，也能根據顯影結果判斷需不需要補足不夠的劑量，目前有兩種方法，都需搭配 PET/CT 掃描，第一種是利用體素計數 (voxel count) 與輻射活性 (radioactivity) 成正比來計算，影像中 voxel volume 推測為腫瘤大小，因此知道 volume 與 radioactivity 可以得知吸收的輻射量 (absorbed dose)<sup>5</sup>。第二種方式則使用蒙地卡羅法推估影像中各單點體素 (point voxel) 疊加後約等於吸收的輻射劑量<sup>6</sup>。PET/CT 可以呈現腫瘤吸收鈷 90 的異質性，也能從吸收成像的比例預測是否有好的反應 (tumor response)。

鈷 90 治療前及治療後的放射劑量評估都非常重要，不僅提高治療成效也保障病人治療安全，但尚未有一個模型是完美無缺，後續仍有技術上改善的空間，使給藥前預測及給藥後監測更趨準確。

## 伍、核醫在 SIRT 中的角色

在鈷 90 SIRT 中，核醫的角色是利用影像學輔助估算合適的劑量，鎇 -99m 聚合白蛋白 (99m Tc- macroaggregated albumin, 99m Tc-MAA) 因為樹脂微球顆粒大小約 20-60 微米，有可能通過肝臟微細血管分流到肺，因此透過 TcMAA 於肺臟的分佈計算 LS，現今 TcMAA 的分佈也被用在計算 TNR，以及肝外器官受輻射影響的多寡。

## 陸、Tc-MAA 的功用

使用鎇 -99m 聚合白蛋白 (99mTc- macroaggregated albumin, 99mTc-MAA) 能算出肺部分流量 (Lung shunting, LS) 及腫瘤 / 正常組織比 (Tumor to normal tissue ratio, TNR)，以往單用 LS 調整鈷 90 劑量，但臨床經驗累積發現即使 LS 低但腫瘤體積大時，鈷 90 作用在肺的分佈會較高，所以也會依據病人腫瘤大小調整劑量。

玻璃型微球製劑鈷 90 (Thera-Sphere) 的 Dosimetry 模型是 MIRD (Medical internal

Model	優點	缺點
樹脂釷 90 BSA model	<ul style="list-style-type: none"> <li>簡單易懂</li> <li>彌散性小且多顆、邊界不明的腫瘤適用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>非個人化劑量</li> <li>腫瘤劑量未知</li> <li>活性侷限 1-3 GBq</li> <li>巨大腫瘤劑量不足</li> </ul>
樹脂釷 90 Partition model	<ul style="list-style-type: none"> <li>個人化劑量</li> <li>計算腫瘤劑量 (有 TNR)</li> <li>潛在肝傷害較小</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>較複雜</li> <li>受限於測量 TNR 技術</li> </ul>
玻璃釷 90 MIRD model	<ul style="list-style-type: none"> <li>簡單使用</li> <li>可給予高劑量做肝段切除</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>非個人化劑量</li> <li>未考慮腫瘤血管性</li> <li>腫瘤劑量未知</li> <li>低血管性或小腫瘤可能造成肝損傷</li> </ul>

表四 .Dosimetry 優缺點比較

radiation dosimetry)，這個模型無法個別算出正常肝、腫瘤的劑量，它只能假設微球平均分佈在腫瘤和肝臟內，相反地，樹脂釷 90 製劑 (Resin Sir-sphere) 就能用 Partition model 求

得 TNR，因此可分別計算正常肝、腫瘤的劑量 (表四)。

Tc-MAA 除了常用在計算 LS 和 TNR 之外，還能預測打入釷 90 後在身體內如何分佈，臨床上約有 20-30% 的病人，尤其腫瘤體積較大者，可能有動門脈分流 (arterioportal shunt)，Tc-MAA 打進去後在正常肝細胞顯影，這暗示醫師們必須更精密的檢視腫瘤位置並挑選最適合的血管，否則腫瘤不會接受到輻射反而損傷正常肝細胞。但 Tc-MAA 較能預測樹脂釷 90 的分佈，研究認為玻璃型釷 90 微球質量較大需要更強的推進力，不像樹脂類釷 90 血液動力學近似 Tc-MAA<sup>7, 8, 9</sup>，因此 Tc-MAA 與玻璃釷 90 體內分佈的關聯性較差。

## 柒、Dosimetry 放射劑量擬定原則

保護肺及正常肝組織，給予最大的腫瘤劑量 (表五)。

肺	肝	腫瘤
單次劑量	20-25 Gy	正常肝 40 Gy
累積劑量	<25-30 Gy	HCC 120 Gy
	*NETs, *mCRC	100 Gy
		SIR-Spheres®
		Y-90 glass microspheres
		BSA model
		Partition model
		*MIRD

\*NETs=Neuroendocrine tumor  
mCRC= metastatic colon rectal cancer  
MIRD=Medical internal radiation dosimetry

表五 . 臨床上常用劑量標準

## 捌、TNR 的計算

早期用 BSA method 時發現有些病人劑量會過低 (under-treatment) 或過高 (over-treatment)，因此現在都改用 Partition model，將血管造影術、電腦斷層 (Angiography contrast CT) 與 SPECT/CT 融合 (fusion)，雖然有些微誤差但仍能作為有力參考值，配合顯影電腦斷層 (contrast CT) 得到的 CT volume，醫師能夠決定要打藥進哪幾條血管，畫出血管區域 (vascular territory) 後再次與 SPECT/CT 影像融合。但並不是每位病人都能理想的融合計算，若遇到瀰散性小體積腫瘤就比較棘手，需要耐心一一定義腫瘤邊界。另外，若是像大腸癌常見的內部壞死 (necrosis) 腫瘤，作法為切除壞死部位再算 TNR。

## 玖、肺部分流劑量計算

有部分病人在接受鈷 90 後出現放射性非感染性肺炎 (radiation pneumonitis)，因此我們收集這些病人資料進行回溯性的分析，期望找出潛在的風險因子。在基本特性顯示大部分的病人為男性 (71%)，64% 是原位肝癌或大腸癌轉移 (25%)，只有 7.8% 的病人有抽煙，平均鈷 90 注射活性是 1.56 GBq，這群病人 LS 不高 (平均 6.0%)，而肺實質量 (Lung parenchyma mass) 女性約比男性少了 20%，接受的肺劑量 (Lung Dose mean, Gy) 若以 Partition model 統一以 1000 g 的 lung mass 做計算，大多數病人不會與個人化單光子電腦斷層掃描 (SPECT/CT) 影像結果計算的劑量相差太多，差異小於 1 Gy，但是若病人 LS 介於臨界值如 17-20%，就會有較大差異，因此除了使用 PLANAR 估

算 LS，建議根據 SPECT/CT 計算肺容積 (lung volume)，替病人算出肺部灌注最適劑量。

## 拾、治療後監測 (Post-treatment scanning)

因為 Tc-MAA 只是模擬的推算工具，打藥後仍需監測鈷 90 是否正確分佈到腫瘤。鈷 90 主要是進行  $\beta$  衰變，粒子減速時會次激發出  $\gamma$  射線， $\gamma$  射線可以用 SPECT/CT 偵測制動輻射 (Bremsstrahlung)，鈷 90 也會產生微弱的內成對發生 (Internal Pair Production) 能量約 511KeV，可以透過 PET/CT 或 PET/MR 偵測到信號。制動輻射偵測的優點在於 SPECT/CT 可得性高，所以可為臨床使用；但缺點為雜訊多、解析度較低，造成腫瘤邊界較為模糊。而透過 PET/CT 偵測內成對發生信號的優點為更能貼近實際體內微球體分布，但缺點為必須使用具備飛時測距技術的 PET/CT 來大幅提升偵測信號的敏感度與解析度，尤其患者屬於接受低劑量的小體積瀰散性腫瘤時。若能結合飛時測距 (Time of Flight, TOF) 技術會使解析度大幅提升，尤其判斷接受低劑量的小體積瀰散性腫瘤時會更準確。新型的 PET/MRI 擁有更好的影像品質是因為它同步測量，不像 PET/CT 和 SPECT/CT 兩者測量時間不同步，PET/MRI 不受病人呼吸影響且結合了 TOF 技術，校正了光子發射到偵測器的時間差而有較高的敏感性。新技術切倫科夫冷光成像 (Cerenkov luminescence) 仍在動物模型研究階段，目前尚未能應用在人體。

掌握精準的鈷 90 劑量分佈，能夠幫助醫師判斷是否要追加劑量，當後續要接受第二次

甚至第三次的治療時，可以合併體外放射治療劑量評估安全性。Tc-MAA 可以計算 Lung shunting 和 TNR 之外，還能事先粗估病人接受樹脂微球後的分佈情況，進而調整給藥策略，但是 Tc-MAA 會受很多干擾因子影響，只能當作模擬預估模型，真實的分佈仍有賴治療後監測 (Post-treatment scanning)，制動輻射解析度低，對於影像的解釋程度較受限，PET/CT 雖解析度較高但仍建議搭配 TOF 技術，才能減少雜訊，提升靈敏度。

## 拾壹、大腫瘤或高血管性肝細胞癌樹脂鈷 90 劑量選擇

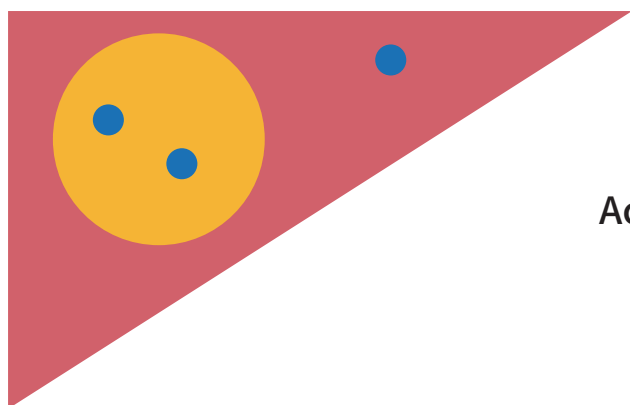
過去曾有研究針對 Tc-MAA 和 resin Y90-SIRT 的關聯性進行探討，發現相關性良好，也確立以 120 Gy 的腫瘤劑量治療 HCC，其療效佳、有效增加存活率。

劑量估算上常用的方法包含 BSA 模型及 Partition 模型兩種，其中 BSA 模型的優點為

簡單、容易使用，但 partition 模型計算在劑量選擇上更能個人化，且可得知腫瘤吸收劑量以及正常細胞吸收劑量，因此目前在台北榮民總醫院，除了邊界難以界定的腫瘤以外，主要以 Partition 模型為主。體積較大的腫瘤，若 Tc-MAA 分布良好，可以計算出較為準確的腫瘤與正常肝細胞之比例 (TNR)，其計算方式如圖一，完成後可利用 TNR 與肺部分流的狀況，從 Partition 模型中計算出最適合的劑量，以減少正常細胞的藥物暴露，增加腫瘤細胞的劑量。對於正常細胞的暴露劑量，現行共識為小於 50-70 Gy，若是病人肝硬化程度較嚴重，劑量可下修至 30 或 40 Gy，以降低正常肝細胞之影響<sup>11,12</sup>。

以過去文獻中的案例為例，病人之腫瘤為 19 公分，為大範圍侵犯之 HCC，以 BSA 模型計算出之劑量為 1.5 GBq，而其利用 Tc-MAA 計算 TNR 相對較高 (16.8)，若以 Partition 模型計算，劑量則為 5 GBq，使用後治療效果良好，正常肝臟細胞的暴露劑量僅有 7 Gy。但臨床上也曾經遇到使用 Tc-MAA 後，影像學上發現分布不均之

$$\frac{T}{N} = \frac{\text{Activity in tumour/ Mass of tumor}}{\text{Activity in normal liver/ Mass of normal liver}} = 2$$



Activity in tumor = 2 unit  
 Activity in normal liver = 1 unit  
 Mass of tumor = 1 unit  
 Mass of normal liver = 1 unit

圖一．腫瘤與正常肝細胞比例之計算方式

情況，此案例計算出的右葉 TNR 為 2.02，但在 Tc-MAA 已經預知有誤的情況下，即使預測 TNR 應該更高而給了相對高的劑量，最終仍然治療失敗，這樣的情況下，重新做 Tc-MAA 是個可行的選擇。Tc-MAA 注射後的分布情況，和組織血流量有大的關係，若同時有大、小兩個腫瘤，藥物可能傾向往大腫瘤分布，如此在計算小腫瘤的劑量時，就容易有錯估情形；但若是運用得宜，能夠增加劑量計算的準確度，以另一個 HCC 合併有門靜脈癌栓塞的病人為例，經 Tc-MAA 計算是 TNR 為 3.64，再以 partition 模型估算的腫瘤劑量為 100.4 Gy，肝臟細胞劑量僅為 27.6 Gy，由此可知由 Tc-MAA 的輔助，能夠更精確地給予劑量，並且維持治療的安全性，即使病人腫瘤位置較晚期，也達到了治療的效果。

總結以上，在以 Y90 治療腫瘤體積較大、高血管性之 HCC，其治療劑量應分為腫瘤劑量與正常肝臟細胞劑量，並考慮病人肝臟功能做調整。正常肝臟功能之病人，其肝臟細胞劑量為 50 至 70 Gy，若肝臟功能不佳，則建議小於 40 Gy，肺部細胞劑量應小於 20 Gy，而腫瘤細胞劑量可落在 90-120 Gy，端看病人的耐受程度與副作用的發生與否進行調整。

## 拾貳、以樹脂釷 90 進行放射性肝段切除術或肝葉切除術之 HCC 病人案例

首先從三位病人開始，第一位為 68 歲男性，為 B 型肝炎相關之 HCC，在經手術治療後復發，使用了前線標靶藥物及免疫療法皆未達到理想的治療效果，因此採用樹脂釷 90 微球進行後線治療，其腫瘤之劑量為 135 Gy，正

常肝細胞劑量為 20 Gy，六個月後達到類似分段切除之效果，右葉萎縮至一定程度。第二個為 63 歲男性，其治療前甲型胎兒蛋白 (Alpha-Fetoprotein，以下簡稱 AFP) 之數值較高，其腫瘤之劑量僅 100 Gy，兩年半後 AFP 降低、腫瘤縮小、右葉局部萎縮，治療效果良好。最後是一名 55 歲男性，其僅接受局部治療，拒絕以手術治療，且腫瘤位置剛好位於兩條大血管中間，但使用 122 Gy 後治療效果良好，三年後局部肝葉萎縮、腫瘤縮小至幾乎看不見。從這些案例讓我們發現，利用 Y90 進行放射性之分段切除術或肝葉切除術 (Radiation Segmentectomy or Lobectomy)，是有其可能性的，且劑量並未高到 >150Gy 就達到效果，但也發現每個病人肝臟萎縮的時間點、程度及使用劑量都大不相同。

放射性的肝段或肝葉切除術，主要是利用足夠高的吸收劑量，讓腫瘤能夠完全壞死，同時保留足夠的正常肝細胞，使肝臟能維持一定功能，維持病人的存活時間與預後。Y90 由於顆粒小、能植入腫瘤內部，在過去研究中就提及能有效改善放射性治療對於尚有功能之肝細胞的附帶傷害。若採取放射肝段切除術，其劑量的限制尚未有研究闡明，若劑量太高，可能導致阻塞、逆流，甚至放射性肺炎，但若劑量太低，可能造成微球有不均勻的沉積，因而達不到預期的效果。

從過去的肝臟切片中發現，若能看到 Y90 微球聚集，周遭的腫瘤細胞大多呈現壞死的狀態；反之若切片中僅有零星一兩顆微球分佈，則旁邊的腫瘤細胞通常完好，由此可以得知，腫瘤的治療效果與我們有沒有辦法將足夠劑量的釷 90 微球運送到目的地有關。臨床上可透過施打

血管擴張劑，可能可以增加微球治療效果，但尚未有證據提供劑量選擇參考。在過去的研究中，曾指出若使用玻璃釷 90 進行治療，劑量至少要 190 Gy 以上<sup>13</sup>，而使用樹脂釷 90 微球劑量介於 120 至 150 Gy 即有極佳療效。針對正常肝臟細胞，目前普遍認為肝段切除術肝臟可耐受的劑量是 70 Gy 以下，但臨床上可能用到 40 至 50 Gy 就已經使肝臟細胞萎縮。

再用另外三個樹脂釷 90 微球病人作為範例，第一名是個 50 歲男性，治療前 AFP 超過 30 萬，但使用 120 Gy 的腫瘤劑量、45 Gy 的肝臟細胞劑量後，四個月就出現萎縮，治療後六年內，腫瘤皆縮小至幾乎看不見。第二名是 53 歲的男性，由於腫瘤太大而無法進行手術，經過 134 Gy 的腫瘤劑量、33 Gy 的肝臟劑量的兩年半後，腫瘤縮小、肝臟右葉幾乎完全萎縮，病人並未出現任何症狀。最後是一名 56 歲男性，治療前肝硬化嚴重，使用 136 Gy 的腫瘤劑量、45 Gy 的肝臟劑量三個月後，右葉完全萎縮，也沒有任何症狀。總結今天所述，樹脂釷 90 微球進行放射性之分段切除術或肝葉切除術，目前看來是一種有效、安全且可以個人化的醫療方法，但仍然需要更多的臨床經驗和研究文獻去深入探討，找到對於每個病人的劑量選擇因子，才能有更完整的治療模式。

## 拾參、樹脂釷 90 用於雙葉，多病灶 HCC 之劑量選擇

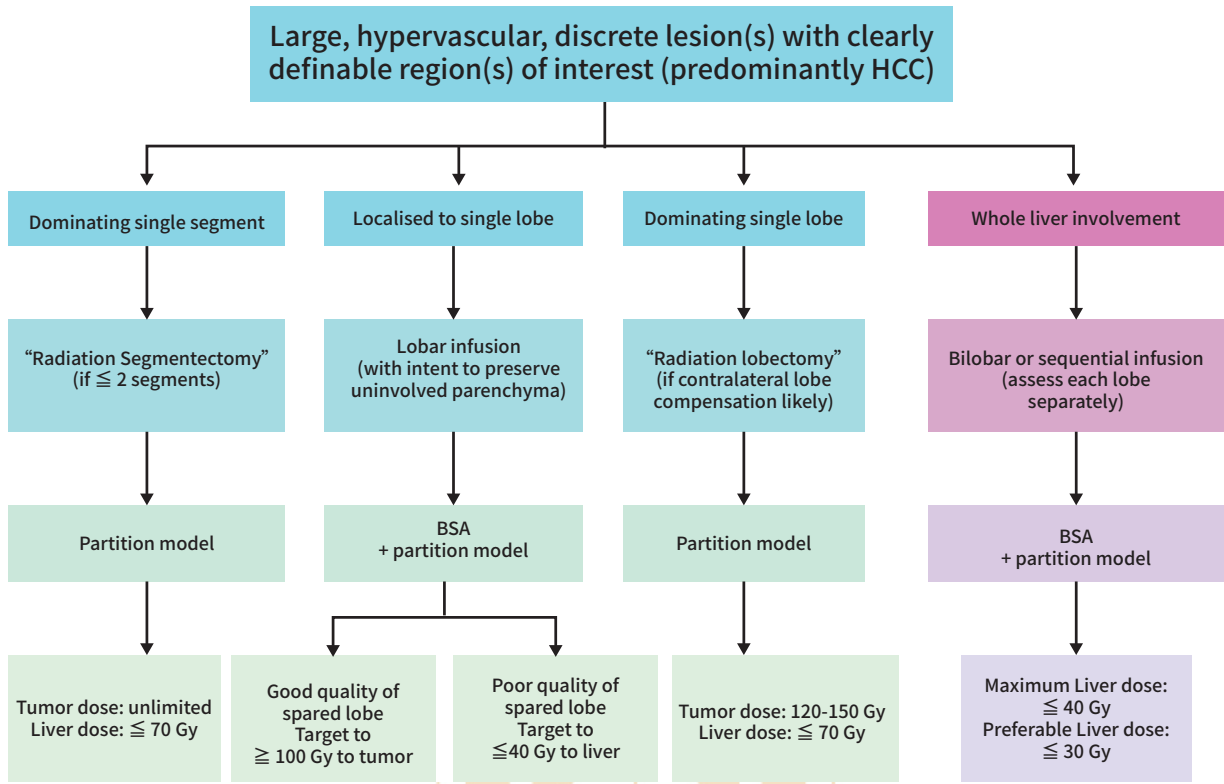
Y90-SIRT 的治療劑量估計，常用的方法包含 BSA 模型及 Partition 模型兩種，其中 BSA 模型的優點為簡單、容易使用，且過去使用經驗與研究資料豐富，建議用於瀰漫性或邊界難界

定的腫瘤；相對而言，partition 模型計算在劑量選擇上更為科學，但腫瘤太小、太多或邊界不明確時，使用上會有困難，因此 BSA 模型是較常被使用的方法，但也需依據臨床經驗給予劑量的修正<sup>14</sup>。在 2012 年的文獻中，將 HCC 分為單一肝段、單一肝葉、全肝等，分別建議不同的劑量計算模型（圖二），今天我們所討論的雙葉、多病灶之 HCC，則是在最右側、腫瘤範圍較大的部分，由於其腫瘤之病灶範圍較大，若腫瘤邊界清晰可圈選，建議搭配 BSA 模型與 Partition 模型兩種計算方式，最大劑量建議在 40 Gy 以下<sup>12</sup>。

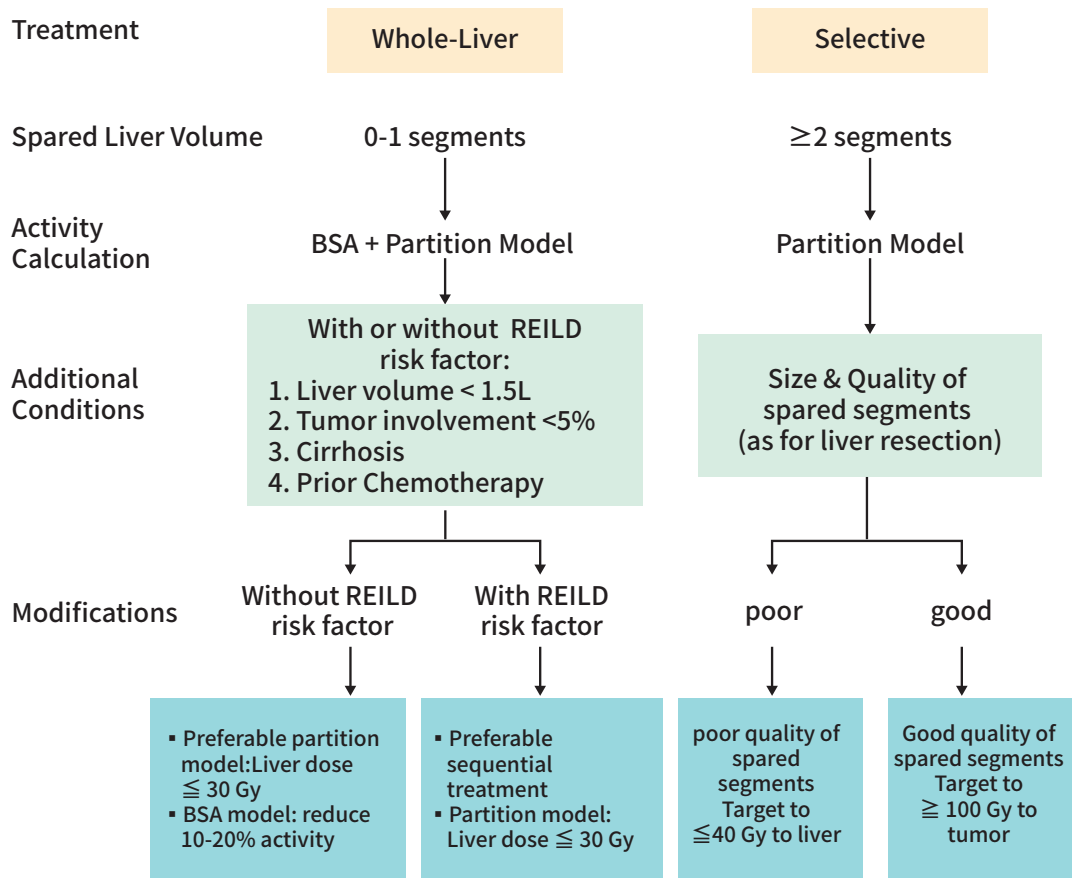
而在選擇 Y90-SIRT 進行治療時，最擔心的副作用之一，就是放射性栓塞治療引起的肝臟疾病（Radioembolization-induced liver disease，以下簡稱 REILD），可能使接受治療之肝葉明顯縮小，造成後續肝臟功能異常導致之併發症。2013 年一篇 REILD 相關之研究指出，與其發生相關的風險因子包含全肝治療（僅 0 至 1 個肝段未接受輻射治療定義為全肝治療）、肝臟體積小於 1.5 公升、曾使用化學治療藥品或肝硬化的病人，若要防止 REILD 的發生，此類病人可考慮使用兩段式的治療方式。若將病人分成全肝治療與選擇性治療兩者，則分別有不同的劑量計算方式及安全劑量之建議（圖三），在選擇性治療的時候，考慮到非腫瘤細胞的安全性，建議在使用 Partition model 進行劑量估算時，其吸收劑量需小於 40 Gy。此外，肝硬化也是一個十分具有影響力的風險因子，肝硬化病人使用 Y90-SIRT 發生 REILD 的比例較高，且若過去使用過化學治療，也和增加發生率相關<sup>11</sup>。

總和以上所述，針對大範圍的 HCC，其上限劑量要設定在 40 Gy，或是有其他的劑量選擇，





圖二 . 將 HCC 分為單一部分、單一肝葉、全肝等，分別建議不同的劑量計算模型



圖三 . 全肝治療與選擇性治療之不同劑量計算方式及安全劑量建議

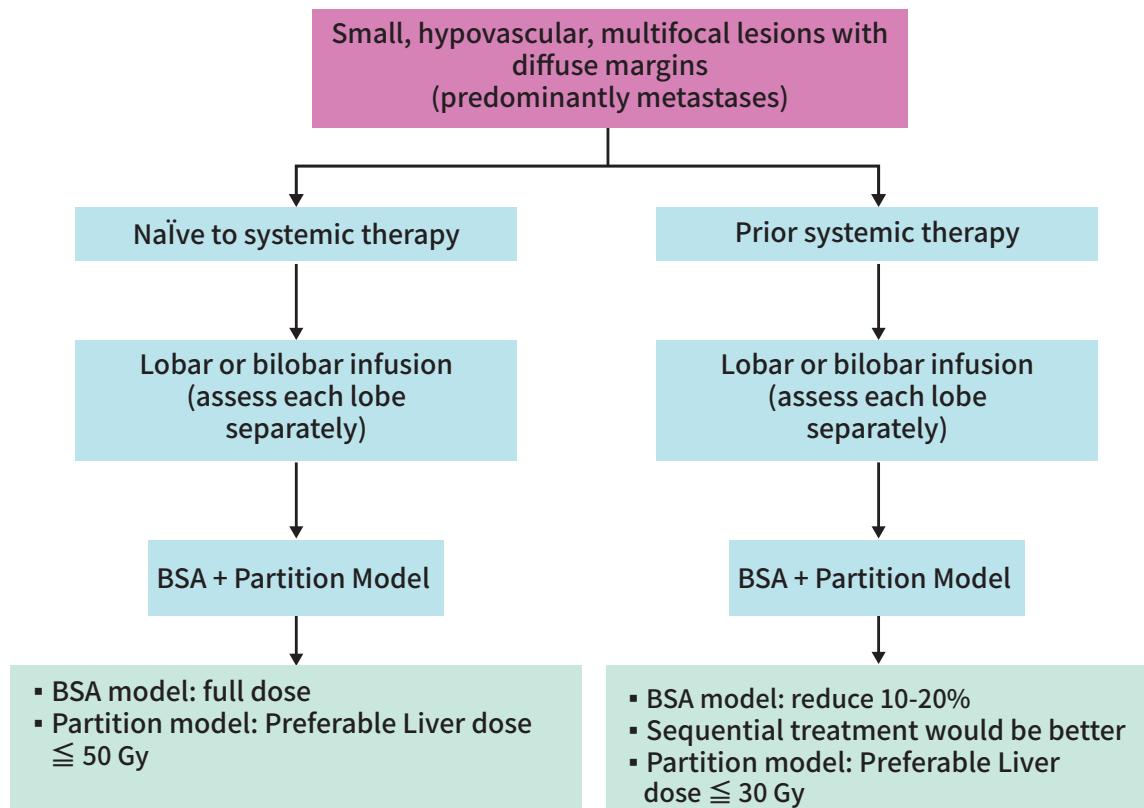
是今天主要討論的議題。在個人臨床的經驗上，接觸的多為雙葉腫瘤病人，但曾經發生使用 40 Gy 的病人，治療後第三至四周即發生 REILD，肝臟體積縮小許多致影響肝臟功能，因此目前全肝治療時肝臟劑量多設定在 25 至 30 Gy。由於病人間的差異性很大，必須依照病人的狀況調整劑量目標也是必須的。

## 拾肆、樹脂釷 90 用於大腸直腸肝轉移治療之劑量選擇

過去曾有臨床使用樹脂釷 90 治療大腸、直腸癌 (colorectal cancer, CRC) 肝臟轉移之案例分享，從電腦斷層的比較中可以看出腫瘤反應良好，是個目前可考慮的治療選擇之一<sup>15</sup>，但在治療劑量的計算上，尚未有非常明確的共識。目前已有三個大型的前瞻性臨床試驗，研究將

Y90-SIRT 作為 CRC 肝臟轉移的第一線治療，分別為 SIRFLOX、FOXFIRE 與 FOXFIRE Global 研究，發現越早開始使用 Y90-SIRT，對於 CRC 肝臟轉移病人的治療效果越佳。而三個研究中，皆使用 BSA 模型進行劑量估算，但會根據病人是否有發生肺分流 (lung shunting)，以及其嚴重程度作劑量調整<sup>16</sup>，在另一個美國多中心的回溯性研究中，也是使用 BSA 模型進行劑量計算<sup>14</sup>。

大腸直腸癌之肝臟轉移多被歸類在圖四中體積小、低血管性、多病灶之類別，因此建議使用 BSA 模型<sup>12</sup>。究竟 BSA 模型是否真的較適合？目前臺大醫院共有 10 位受試者加入研究，此研究主要探討 Y90-SIRT 用於 CRC 轉移病人之劑量選擇，其中有 2 位使用 BSA 模型，另外 8 位則是以 Partition 模型進行劑量估算，治療後六個月時，約有 6 成病人腫瘤有治療反



圖四 .BSA 模型或 Partition 模型之選擇建議

應，約 7 成病人疾病得到控制，今天將分享其中的兩個案例與大家討論。

第一位是一名 86 歲的男性，為 CRC 轉移肝臟之病人，腫瘤位置很高，相對靠近心臟，過去曾接受兩線的化學藥物治療，不幸地在 2017 年再次發生轉移情形，腫瘤的邊界還算清晰，討論後決定以 Y90-SIRT 進行治療。若以 BSA 模型計算其劑量，右葉的劑量計算出為 1.04 GBq，若以 Partition 模型計算，則為 0.6 GBq；左葉之 BSA 模型劑量為 0.35 GBq，Partition 模型則為 0.36，兩者其實有點落差。最終此病人是選用 Partition 模型之劑量，右葉使用 0.6 GBq，左葉使用 0.3 GBq，一個月後左右兩側之腫瘤皆有縮小，三個月後左葉腫瘤幾乎消失，八個月後雙葉腫瘤皆小於一公分。

另一名病人為 35 歲女性，為第四期之 CRC，已有較大範圍的肝臟、肺臟轉移，已使用過三線化學藥品治療後，決定使用 Y90-SIRT 進行治療。同樣將劑量分為左、右葉後，分別以兩種模型計算，右葉之 BSA 模型劑量為 0.83 GBq，Partition 模型劑量為 0.74 GBq；左葉之 BSA 模型劑量為 0.63 GBq，Partition 模型劑量為 0.56 GBq。最終選用右葉 0.9 GBq、左葉 0.6 GBq 進行治療，治療後四個月雙側腫瘤皆明顯縮小。

到底哪種劑量計算方式比較適合，可能兩種方法都應該要算，再依據治療意圖、醫師臨床經驗選擇一種治療方式，並適度作調整。

## 參考文獻

1. Kudo M., et al. (2014). Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology*, 87(Suppl. 1), 22-31.
2. Sirtex Medical Limited, Lane Cove, New South Wales, Australia. Sirtex Medical training manual (version TRN-US-03, <http://Sirtex.com>). Undated.
3. Spahr N., et al. (2017). Predictive SIRT dosimetry based on a territorial model. *EJNMMI physics*, 4(1), 25.
4. Traino AC., et al. (2012). Radiodosimetric estimates for radioembolic therapy of liver tumors: challenges and opportunities. *The Journal of Nuclear Medicine*, 53(4), 509.
5. Kao YH., et al. (2013). Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT-part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI research*, 3(1), 56.
6. Ng SC., et al. (2013). Patient dosimetry for selective internal radiation treatment based on PET imaging. *Journal of applied clinical medical physics*, 14(5), 212-221.
7. Haste P., et al. (2017). Correlation of technetium-99m macroaggregated albumin and Yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: A retrospective review of pretreatment single photon emission CT and posttreatment positron emission tomography/CT. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 28(5), 722-730.
8. Ilhan H., et al. (2015). Predictive value of 99mTc-MAA SPECT for 90Y-labeled resin microsphere distribution in radioembolization of primary and secondary hepatic tumors. *J Nucl Med*, 56(11), 1654-1660.
9. Ilhan H., et al. (2015). Systematic evaluation of tumoral 99mTc-MAA uptake using SPECT and SPECT/CT in 502 patients before 90Y radioembolization. *J Nucl Med*, 56(3), 333-338.
10. Gil-Alzugaray B., et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1078-87.
11. Lau WY., et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):401-7.
12. Vouche M., et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):192-201.

13. Kao YH., et al. Clinical implications of the body surface area method versus partition model dosimetry for yttrium-90 radioembolization using resin microspheres: a technical review. *Ann Nucl Med.* 2011 Aug;25(7):455-61.
14. Kennedy AS., et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for 90Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol.* 2015 Apr; 6(2): 134–142.
15. Kiszka J, Karczmarek-Borowska. Radioembolization treatment for liver metastases. *Contemp Oncol (Pozn).* 2017;21(4):274-278.
16. Wasan HS, Gibbs P, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1159-1171.



生物醫學  
BIOMEDICINE JOURNAL