

## 肿瘤示踪动力学分析原理(第 2 部分): 示例和未来方向

孔祥星(译) 朱华 杨志(审校)

北京大学肿瘤医院核医学科, 北京 100142

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(4): 514-521

Principles of tracer kinetic analysis in oncology, part II: examples and future directions

Austin R. Pantel<sup>1</sup>, Varsha Viswanath<sup>1</sup>, Mark Muzi<sup>2</sup>, Robert K. Doot<sup>1</sup>, David A. Mankoff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>2</sup>Department of Radiology, University of Washington, Seattle, Washington

Corresponding author: Austin Pantel, Email: austin.pantel@pennmedicine.upenn.edu

原文 DOI:10.2967/jnumed.121.263519

**【摘要】** 动态 PET 显像的动力学分析能够估算与疾病相关的生物过程。通过对放射性示踪剂与组织相互作用的数学分析,可以从 PET 显像中收集静态摄取测量值之外的信息。与该篇为同一主题的继续教育论文第 1 部分回顾了动力学建模的基本原则和方法。在第 2 部分中,通过展示肿瘤学中动力学分析的典型案例,来表明肿瘤显像动力学建模的优势。该文回顾了第 1 部分中讨论的模型类型示例:一室模型(<sup>15</sup>O-水)、不可逆二室模型(<sup>18</sup>F-FDG)和可逆二室模型[3'-脱氧-3'-<sup>18</sup>F-氟胸苷(<sup>18</sup>F-FLT)]。动力学方法与临床上通常使用的静态摄取测量方法形成了鲜明对比。总的来说,该篇由 2 部分组成的综述讲解了动力学分析的背景知识,以理解相关研究,并以肿瘤影像学为重点提高临床核医学研究的可解释性。

**【关键词】** 动力学分析;动态显像;PET/CT

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220928-00296

在本系列综述的第 1 部分中,笔者阐述了 PET 放射性示踪剂注射后在组织中发生的复杂相互作用,这些作用反映了基于示踪剂靶向肿瘤生物学的调节示踪剂输送、保留和释放的因素和示踪剂药理特性。通过连续显像获得的放射性示踪剂摄取、保留和排出的数据,以及将数学模型应用于时变的三维(四维)图像数据集,PET 动力学分析可以量化与诊断和治疗指导相关的肿瘤生物学。另外,笔者讨论了动力学建模的基本原则和方法,包括动态显像方案、基于示踪剂生物学的模型制定、动力学参数估计、模型的数学测试以及简化方法。在本部分内容中,将给出第 1 部分所述的具有代表性的实例。

通过动力学分析测量生物过程可以更加深入地了解潜在的生物学信息,动力学分析的真正优势在于其应用。本文讨论了 PET 研究的代表性实例,举例说明了放射性示踪剂摄取的可解释性得益于动力学分析。具体列举了一室模型(<sup>15</sup>O-水)、不可逆二室模型(<sup>18</sup>F-FDG)和可逆二室模型[3'-脱氧-3'-<sup>18</sup>F-氟胸苷(3'-deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluorothymidine, <sup>18</sup>F-FLT)],将动力学方法与静态测量相对比,以说明动力学分析的优势,并且强调了静态测量的局限性,以指导常规静态图像的解读。

### 一、示例

选择这些代表性示例来说明综述第 1 部分阐述的原则和方法的应用<sup>[1]</sup>。

1. 一室模型。(1) <sup>15</sup>O-水测量血液流量。组织灌注测量为临床多个方面提供了重要的信息,尤其是在心脏病学和神经疾病中。灌注测量也为肿瘤生物学提供了信息,并已被用于大量研究性生物标志物的肿瘤学应用中。虽然已经研究

其他示踪剂(如<sup>82</sup>RbCl)和其他模式(如动态对比增强 MRI 和动脉自旋标记 MRI)<sup>[2-4]</sup>,并且<sup>15</sup>O-水约 2 min 的半衰期致其临床实用性较差,但是作为 1 种自由扩散的惰性放射性示踪剂,<sup>15</sup>O-水仍可以是灌注显像的参考标准<sup>[5]</sup>。水作为被追踪的物质,从毛细血管自由扩散进入和流出细胞而不被捕获。一室模型表征了这种生物学过程(第 1 部分中的图 3)。一室模型的微分方程如下所示,可以针对感兴趣的变量、血流和分布体积求解<sup>[6]</sup>:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = F \cdot C_a(t) - \left(\frac{F}{V_T} + \lambda\right) (C_1(t))$$

其中  $C_1(t)$  是示踪剂的组织浓度,  $C_a(t)$  为动脉活度,  $F$  为血流量( $=K_1$ ),  $V_T$  为分布体积( $=K_1/k_2$ )。该模型还可以直接解释这种短半衰期同位素的物理衰变,包括方程右侧的<sup>15</sup>O 衰变常数  $\lambda$ 。如果使用衰减校正数据,可以在方程中省略衰减常数;如果使用适当的加权因子来考虑帧长度和延迟,则可以获得相同的结果。从 PET 图像中可以测量动脉活度(如图像导出的输入函数)和示踪剂的组织浓度,从而可以求解血流量和分布体积,提供生物相关参数的估计。高血池活度加上快速清除,使得用静态摄取测量来估计这种放射性示踪剂的血流量较为困难。因此,使用动力学分析对图像进行解释至关重要。

<sup>15</sup>O-水血流显像已经成为肿瘤血流的生物标志,例如其在乳腺癌中的应用<sup>[7-11]</sup>。在这些研究中,<sup>18</sup>F-FDG PET 研究的动力学分析伴随着<sup>15</sup>O-水研究,以研究 2 种放射性示踪剂的效能。每种示踪剂测量生物学的不同方面,预测对治疗的反应等肿瘤行为。下文将会对这些研究做进一步讨论。

(2) <sup>18</sup>F-氟西洛韦(fluciclovine)检测前列腺癌的生化复发。与<sup>15</sup>O-水相似,<sup>18</sup>F-fluciclovine 动力学可以用 1 个组织隔室和可逆性转运来模拟。作为 1 种合成氨基酸,<sup>18</sup>F-fluciclovine 通过双向氨基酸转运蛋白进入细胞,但其既不代谢也不整合进入大分子<sup>[12]</sup>,所以其摄取能示踪氨基酸转运。就像<sup>15</sup>O-水一样,该放射性示踪剂会随着时间的推移被清除。正如在这一生物学基础上所预期的那样,一室模型很好地拟合了数据,并且使用一室模型和 Logan 图可以很好地估计分布体积,这与该放射性示踪剂的可逆运输模型一致。研究人员还测试了将细胞外和细胞内空间分为 2 个组织隔室的二室模型,但根据 Akaike 信息标准判断,该模型没有显著改善拟合质量<sup>[13]</sup>。可逆动力学为男性前列腺癌患者的<sup>18</sup>F-fluciclovine 临床显像方案提供了依据。在放射性示踪剂注射后 3~5 min,显像从骨盆开始,并向颅骨方向移动,以便在最有可能发生转移的解剖区域(骨盆)捕获病灶活度的峰值。由于<sup>18</sup>F-fluciclovine 被清除,注射后晚期显像时间点对疾病的灵敏度会降低。包括<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>68</sup>Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)显像在内的其他临床方案通常在注射后 60 min 显像,以利用捕获的放射性示踪剂<sup>[14-16]</sup>; <sup>18</sup>F-fluciclovine 与之不同,是在早期显像,以便识别具有高靶本底对比度的转移灶。最近被批准的 2-(3-(1-羟基-5-[(6-<sup>18</sup>F-氟-吡啶-3-羰基)-氨基]-戊基)-脲基)戊二酸{2-(3-(1-carboxy-5-[(6-<sup>18</sup>F-fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid, <sup>18</sup>F-DCFPyL} 和<sup>68</sup>Ga-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-11 均在 1 h 显像,同样反映了(几乎)不可逆的动力学<sup>[17-19]</sup>。在临床前列腺癌生化复发的男性患者中,<sup>18</sup>F-fluciclovine 显像对病变部位的检测在很大程度上是定性的,通过将可疑病变的摄取与血池和骨髓摄取进行比较来诊断。鉴于显像间隔内快速的放射性示踪剂动力学,半定量分析(例如 SUV<sub>max</sub>)尽管可提供参考,但是对前列腺癌的实用性有限<sup>[20]</sup>。然而,对于其他适应证,如脑胶质瘤显像,晚期显像的动力学估计或静态摄取定量测量可能是有效的<sup>[21]</sup>。

2. <sup>18</sup>F-FDG (二室不可逆模型) 结合<sup>15</sup>O-水的动力学分析预测局部晚期乳腺癌(locally advanced breast cancer, LABC)预后。正如之前讨论动力学原理和方法的论文中详述的代表性示例那样,<sup>18</sup>F-FDG 在大多数组织中的生物学建模需要使用二室不可逆模型。根据该模型,可以估计能量代谢生物过程的动力学参数,包括<sup>18</sup>F-FDG 血-组织递送参数( $K_1$ )和<sup>18</sup>F-FDG 通量( $K_i$ )。将 $K_i$ (单位为  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3}$ )乘以受试者血浆葡萄糖浓度( $\text{mmol}/\text{ml}$ ),得到<sup>18</sup>F-FDG 的代谢率(metabolic rate of <sup>18</sup>F-FDG,  $\text{MR}_{\text{FDG}}$ ),这是<sup>18</sup>F-FDG PET 估计

的葡萄糖流量的近似值(血浆葡萄糖浓度乘以  $K_i$ ),所得单位为  $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3}$ 。值得注意的是,将  $\text{MR}_{\text{FDG}}$  转化为葡萄糖代谢率需要 1 个比例因子,即<sup>18</sup>F-FDG 集总常数<sup>[22]</sup>,这强调了葡萄糖和<sup>18</sup>F-FDG 代谢之间的已知差异。

已有很多将<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>15</sup>O-水的 PET 动力学分析作为乳腺癌反应生物标志物的相关探索,2 种示踪剂的动力学分析都表明了其在临床应用中的价值<sup>[7,10,23]</sup>。这些利用连续<sup>15</sup>O-水和<sup>18</sup>F-FDG PET 动态显像和动力学分析的研究发现,与正常乳腺组织不同的是,动态<sup>18</sup>F-FDG PET 估计的肿瘤糖代谢与<sup>15</sup>O-水估计的血流量之间的关系是高度可变的<sup>[10,23]</sup>。研究表明,通过葡萄糖代谢速率限制步骤和己糖激酶(通过通量常数  $K_i$  测量)可以有效量化<sup>18</sup>F-FDG 的递送参数(通过血液到组织的转运常数  $K_1$  测量)及其通量。在 1 项纳入新诊断的 LABC 女性患者的研究中, $\text{MR}_{\text{FDG}}$  较血流量高的患者对新辅助化疗反应较差。该研究表明,在许多临床、病理和 PET 动力学参数中,仅  $\text{MR}_{\text{FDG}}$  与<sup>15</sup>O-水评估的血流量之比在对新辅助化疗有宏观病理完全反应(即在手术切除组织的大体分析中未发现肉眼可见的肿瘤)的患者与没有病理完全反应的患者之间有明显差异,这是 1 个具有预后意义的临床终点。该比值低预示对化疗有反应。高  $\text{MR}_{\text{FDG}}$  流量-血流比值表明糖酵解相对于血流量升高,这在肿瘤缺氧时可见,预示着对新辅助治疗的反应不佳,证实缺氧肿瘤对化疗抵抗<sup>[7]</sup>。这一观察结果的代表性示例见图 1A。在另 1 项对未经治疗的乳腺癌患者的研究中,基于<sup>15</sup>O-水动态图像估计的血流量与 4~6 min <sup>15</sup>O-水 SUV 图像之间没有相关性。这支持了在晚期静态 SUV 图像中无法捕获血流信息的观点,因此需要对快速清除的示踪剂进行动力学分析<sup>[8]</sup>。除预测治疗反应外,动态<sup>15</sup>O-水和<sup>18</sup>F-FDG PET 联合显像还显示了不同亚型的乳腺癌灌注和糖代谢之间关系的差异,为临床观察到的治疗反应模式差异提供了见解<sup>[24]</sup>。这些研究表明可以从更详

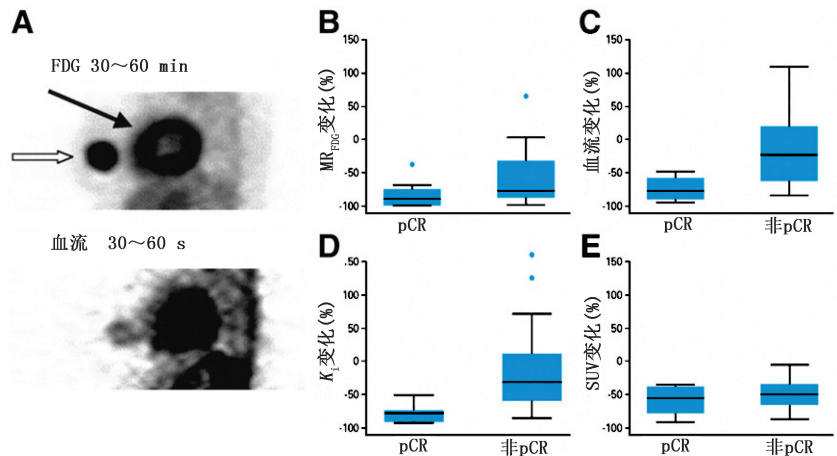


图 1 (A) <sup>18</sup>F-FDG(上)和<sup>15</sup>O-水(下)的矢状面 PET 图像显示乳腺癌的<sup>18</sup>F-FDG 摄取(空心箭头示),中心血流相对减少;实心箭头表示心脏。这种局部代谢-血流不匹配提示缺氧区域。化疗后,肿瘤中心可见残留的活瘤,提示化疗耐药(转载自文献<sup>[7]</sup>,该出版物中的 ROI 分析未考虑肿瘤异质性)。(B~D)在对局部晚期乳腺癌(LABC)患者的研究中,动力学参数 [<sup>18</sup>F-FDG 的代谢率( $\text{MR}_{\text{FDG}}$ )(B);通过<sup>15</sup>O-水估计的血流量(C);<sup>18</sup>F-FDG  $K_1$ (D)]从基线到治疗中期的变化表明其与肿瘤反应相关。(E) SUV 的变化并不显著。pCR=病理完全反应(转载自文献<sup>[11]</sup>)

细的 PET 图像采集和分析中获得生物学见解。

序贯动态显像和动力学分析也可以用来观察治疗反应。在对上述 LABC 患者的后续研究中,进行了基线治疗和化疗 2 个月后动态<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>15</sup>O-水 PET 分析<sup>[7]</sup>。研究表明血流量减少见于有反应者,而无反应者的平均血流量增加(分别为-32%和+48%)<sup>[9]</sup>。治疗后肿瘤血流量未下降的患者无病生存率和总生存率较低。这些发现可能与血管生成以及乏氧有关<sup>[9]</sup>。对这些患者的进一步分析表明,治疗后代谢-血流比值正常化表明乏氧治疗成功<sup>[10]</sup>。在对另外 18 例患者的分析中,研究者根据<sup>15</sup>O-水和<sup>18</sup>F-FDG 的  $K_1$  估计在基线和新辅助化疗中点之间的血流量,结果显示血流量持续不降或升高的患者具有较高的复发率和死亡风险<sup>[11]</sup>。控制已知预后因素的多变量分析表明,血流量和<sup>18</sup>F-FDG 的  $K_1$  的变化可以预测无病生存率和总生存率;而 SUV 的变化则不具备预测能力。此外,从基线检查到治疗中期,动力学参数的变化与肿瘤病理反应明显相关,而 SUV 的变化则与之无关(图 1B)<sup>[11]</sup>。这些结果说明了动力学分析的额外优势。

对上述<sup>18</sup>F-FDG 分析进行扩展,对 75 例 LABC 患者动态显像数据进行的第 2 次分析表明,即使没有<sup>15</sup>O-水的数据,单独的序贯动态<sup>18</sup>F-FDG 依然可以作为预测反应的关键指标。该研究观察到<sup>18</sup>F-FDG  $K_1$  和  $K_i$  的变化可以预测无病生存率和总生存率,而 SUV 的变化只能预测总生存率<sup>[25]</sup>。当模型中包括已知的预后因素时,只有  $K_1$  的变化仍然是总生存率的重要预测因子,而 SUV 的变化不显著<sup>[25]</sup>。这项研究表明,葡萄糖释放量的估计值(<sup>18</sup>F-FDG  $K_1$ ) 可以作为有价值的预后预测标志物,并再次强调了动力学测量相较于静态测量的优势。

血流量和<sup>18</sup>F-FDG 动力学分析的其他应用。<sup>18</sup>F-FDG  $K_1$  和<sup>15</sup>O-水估计的血流量均具有出色的预测能力。考虑到<sup>15</sup>O-水半衰期仅为 2 min,定期使用<sup>15</sup>O-水存在困难,因此促进了将<sup>18</sup>F-FDG  $K_1$  作为血流量替代指标的研究。如本继续教育系列第 1 部分所述,<sup>18</sup>F-FDG  $K_1$  代表放射性示踪剂向组织的递送,包括血流和跨膜转运。因此,该速率常数不是血流量的同义词。根据菲克原理(Fick principle), $K_1$  可以近似为血流量乘以示踪剂的首过摄取分数。对于<sup>15</sup>O-水,假设摄取分数等于 1,则<sup>15</sup>O-水  $K_1$  等于血流量<sup>[26]</sup>。对于具有较低首过摄取的示踪剂(例如<sup>18</sup>F-FDG),摄取分数小于 1,因此  $K_1$  不等于血流量。然而,通过<sup>15</sup>O-水和<sup>18</sup>F-FDG  $K_1$  测量的血流量之间存在一定程度的相关性<sup>[10]</sup>。在后续相关方法中,利用注射后 2 min 内获得的数据,使用一室模型从首过<sup>18</sup>F-FDG 估计肿瘤血流<sup>[27-28]</sup>。通过分析注射后短时间内的数据,<sup>18</sup>F-FDG 磷酸化的代谢摄取分数可以从<sup>18</sup>F-FDG 的首过摄取分数中分离出来,这反过来可以更好地估计血流。1 项包括各种类型肿瘤的研究发现,<sup>18</sup>F-FDG 首过测定的血流量与<sup>15</sup>O-水估计的血流量之间的相关系数为 0.86<sup>[28]</sup>。Humbert 等<sup>[29]</sup>通过这些方法发现血流变化能够对具有不同总生存率的无完全病理反应三阴性乳腺癌患者组进行分层。这种方法可以通过注射后早期短流相<sup>18</sup>F-FDG PET 显像来实现,这在临床上是可行的,类似于 3 相骨显像。

PET 动力学分析有助于从其他模态解释动态对比研究。

例如,通过<sup>15</sup>O-水和<sup>18</sup>F-FDG 递送参数( $K_1$ ) 估计的血流量与动态对比增强 MRI(1 种肿瘤灌注的测量方法)相关,乳腺 MRI 在当前乳腺癌诊断中发挥了重要作用<sup>[30]</sup>。峰值信号增强比是衡量肿瘤对比剂清除的指标,与血流量和  $K_1$  相关( $r > 0.7$ ),表明 MRI 对比度增强与血流之间存在关系。而  $MR_{FDG}$  与峰值信号增强比不相关,这也说明每种模态反映生物学的不同方面<sup>[31]</sup>。在接受新辅助化疗的 LABC 患者中也研究了这些模态之间的相关性。<sup>18</sup>F-FDG  $K_1$  对化疗反应的变化与动态对比增强 MRI 信号增强比的变化相关。病理完全反应患者的  $K_1$ 、 $K_i$  和峰值信号增强比的下降幅度大于无病理完全反应的患者,这表明 2 种模态均可以用于预测病理反应<sup>[32]</sup>。这一发现还支持使用 MRI 和<sup>18</sup>F-FDG PET 的组合来预测 LABC 患者对新辅助化疗的反应<sup>[33]</sup>。此外,<sup>15</sup>O-水的血流量已被证实与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-甲氧基异丁基异腈(sestamibi; 1 种用于心脏和乳腺癌显像的血流示踪剂)的摄取直接相关,而与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-sestamibi 清除相反<sup>[34]</sup>。这些发现表明,在肿瘤中<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-sestamibi 的摄取和清除均受血流的影响,因此在解释静态乳腺<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-sestamibi 图像(如乳腺分子显像获得的图像)时应加以考虑血流量<sup>[35]</sup>。

3. <sup>18</sup>F-FDG 摄取的静态与动态测量。静态摄取测量(如 SUV)虽然与动力学测量具有一定的临床相关性,并且可以作为动力学测量的替代指标,但不能直接估计特定的生物过程。相反,这些静态摄取测量代表了许多生物过程的集合。特别是静态摄取测量不能解释非特异性放射性示踪剂摄取,而这在测量基线摄取低的肿瘤反应时尤为重要。例如,在 1 项量化 LABC 化疗反应的研究中,学者将静态 SUV 与  $MR_{FDG}$  进行了比较<sup>[36]</sup>。对基线 SUV 摄取最低三分位( $SUV_{mean}: 2.5$ ; 范围: 1.6~3.0)的患者与其他患者( $SUV_{mean}: 6.2$ ; 范围: 3.1~12.3)从基线到治疗后的 SUV 百分比变化与  $MR_{FDG}$  的百分比变化进行了对比。最低三分位数患者的相关性斜率显著低于其他患者(0.4 与 0.85),表明与  $MR_{FDG}$  相比,使用 SUV 对反应进行的评估存在错误,尤其是对于基线摄取量低的受试者(图 2)。当  $MR_{FDG}$  被推测为 100%时,提示<sup>18</sup>F-FDG 代谢完全抑制,最低三分位数患者的 SUV 百分比变化为 65%,而其他患者为 86%。静态测量无法区分非代谢的和捕获的<sup>18</sup>F-FDG,这削弱了检测反应的能力,并再次强调了该方法在复杂生物过程中的局限性<sup>[36]</sup>。这些来自动力学建模的见解在另 1 项针对肿瘤大于 3 cm 的 LABC 患者的临床研究中得到证实。对这些患者在整个治疗过程中使用<sup>18</sup>F-FDG 监测,如果治疗前肿瘤-本底比值小于 5,则从基线开始的<sup>18</sup>F-FDG 摄取变化不能预测肿瘤反应;然而,肿瘤-本底比值大于 5 的患者的<sup>18</sup>F-FDG 摄取变化具有预测性<sup>[37]</sup>。出于这些原因,在解释临床基线摄取低的病变的<sup>18</sup>F-FDG 摄取变化时,应谨慎行事。静态测量的限制可能会影响其作为生物标志的潜力,如 Dunnwald 等<sup>[25]</sup>的研究表明,动力学测量可以预测 LABC 中的反应,但静态测量并非适用于所有反应指标。

在显像治疗反应评价标准中考虑了静态显像的固有局限性,特别是静态测量无法解释非特异性<sup>18</sup>F-FDG 摄取这点。例如,实体瘤 PET 疗效评价标准(PET response criteria in solid tumors, PERCIST)中的靶病变的摄取必须大于本底肝脏摄取所定义的阈值,这在很大程度上是为了能通过有效治疗

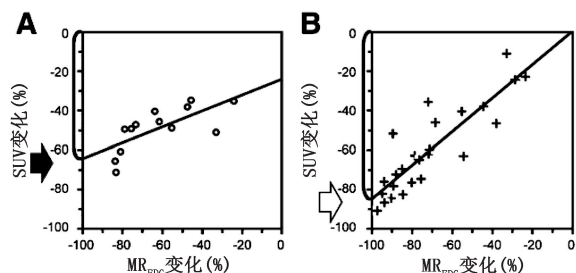


图2 在量化乳腺癌化疗反应的研究中,将 SUV 的百分比变化与  $MR_{FDG}$  的百分比变化进行比较。对于处于基线 SUV 摄取最低三分位的患者(A),仅实现了 SUV 最大可检测百分比变化(实心箭头示)的 65% ( $MR_{FDG} = -100\%$ )。与之相比,基线摄取较高的患者(B) SUV 最大可检测百分比变化为 86% (空心箭头示),这突出了非特异性摄取对静态 $^{18}F$ -FDG 摄取测量的影响(改编自文献<sup>[36]</sup>)

检测到放射性示踪剂百分摄取的降低<sup>[38]</sup>。这种对动力学分析原理的理解有助于解读常规静态图像。

动力学分析可以避免用静态图像在单个时间点测量动态过程的缺陷,甚至可以提示改善静态分析的校正方法。在 1 项研究中,未经治疗的乳腺癌患者在 1 个疗程内同时接受动态和静态 $^{18}F$ -FDG PET, 27 min 后可以观察到 $^{18}F$ -FDG SUV<sub>max</sub>呈线性变化,正、负斜率均有(范围为 $-20.02 \sim 0.15$  单位/min)。SUV 的变化率也与瞬时 SUV 呈线性关系,研究者还开发出 1 个经验线性模型,用于校正可变摄取时间的 SUV<sup>[39]</sup>。尽管该模型被证实可行,但尚未被用于常规临床实践中,因此建议注射和扫描之间的间隔一致<sup>[40]</sup>。

研究人员在虚拟临床试验中探讨了在临床试验设计中使用静态摄取测量的后果。为了探索可变摄取时间的影响,在 4 种不同的场景中分别在不同的时间点获得 LABC 患者静态 SUV 和模拟的 $^{18}F$ -FDG 时间-活度曲线。这些场景范围自严格遵守 60~65 min 的标准摄取至联合早期和延迟扫描(摄取时间为 45~115 min)。鉴于任何时间点病变摄取的基准真相都是已知的,可以研究检测乳腺癌化疗反应的灵敏度和特异性。在依从性最高的情况下,灵敏度和特异性分别达到 96% 和 99%;对于依从性最低的组,相应指标分别降至 73% 和 91%<sup>[41]</sup>。使用上述校正算法<sup>[39]</sup>,改进了这 2 个指标。模拟分析表明,这种可变性增加了模拟单臂 II 期试验的样本量<sup>[41]</sup>。另外 1 项研究探讨了动态和静态测量对虚拟临床试验的样本大小的影响,通过基线检测和后续 $^{18}F$ -FDG PET 显像评估静态摄取测量(SUV)判断治疗反应的灵敏度,并根据基线摄取进行分层。正如预期的那样,当使用静态测量时,需要比使用动态测量更大的样本量,并且对于基线摄取低的病变,所需样本量最大。随着 PET 扫描仪的校准功能的提高,样本量也减少了,这强调了临床试验的标准化需求<sup>[42]</sup>。认识到放射学测量的可变性及其对生物标志物发展的影响,北美放射学协会于 2007 年成立了定量显像生物标志物联盟。该联盟最近发布的 1 份概述讨论了其中许多问题,并对 SUV 测量的精度提出了要求<sup>[43-44]</sup>。

4. 增殖显像: $^{18}F$ -FLT(二室可逆模型)。接下来将讨论 $^{18}F$ -FLT——1 种动力学与 $^{18}F$ -FDG 相似,但不完全相同的示踪剂

的图像分析,进一步说明动力学建模在肿瘤显像中的应用。放射性标记的胸苷及其类似物作为细胞增殖的标志物已被研究,恶性肿瘤细胞增殖率上升<sup>[45-46]</sup>。通过外源补救途径,细胞外胸苷被并入 DNA,胸苷激酶 I 磷酸化胸苷代表初始和限速步骤。胸苷结合到 DNA 中,而不是 RNA 中,因此胸苷的摄取反映了 DNA 合成,从而反映了细胞增殖<sup>[45,47]</sup>。

对 $^{11}C$ -胸苷的初步研究表明,通过对这种放射性标记的天然类似物进行动力学分析,能够估计细胞增殖。解释血液代谢物的五室模型能够准确估计通量常数,但无法独立估计所有模型微观参数<sup>[48-49]</sup>。由于 $^{11}C$ 的半衰期较短并且分析复杂,这种放射性示踪剂无法被广泛使用,因此需要 1 种不同的类似物。

获取和分析 $^{11}C$ -胸苷 PET 图像的复杂性促使大家开发其他胸苷类似物作为增殖示踪剂<sup>[45]</sup>。1 种含氟胸苷类似物 $^{18}F$ -FLT 已进入临床试验,其半衰期比 $^{11}C$ -胸苷更长,代谢产物更少。虽然与 $^{11}C$ -胸苷类似, $^{18}F$ -FLT 追踪外源胸苷途径,因此可以提供与胸苷类似的细胞增殖信息;但与 $^{11}C$ -胸苷不同的是, $^{18}F$ -FLT 并不并入 DNA。由于下游产物 $^{18}F$ -FLT-单磷酸盐或相关化合物主要被捕获在细胞中,通过胸苷补救途径的通量由胸苷激酶 I 磷酸化的 $^{18}F$ -FLT 确定。因此,与 $^{18}F$ -FDG 一样, $^{18}F$ -FLT 也是 1 种大量被捕获的示踪剂,可以用 2 个组织隔室建模(图 3)<sup>[50]</sup>。

然而,需要将 $^{18}F$ -FLT 与 $^{18}F$ -FDG 的一些细微差别考虑在模型中。 $^{18}F$ -FLT 经肝脏代谢产生 $^{18}F$ -FLT-葡萄糖苷酸,其局限于血管,并影响输入功能。这要求人体具有代谢物校正输入的能力。此外,与磷酸化 $^{18}F$ -FLT 的去磷酸化或转运相关的捕获隔室的清除率(由  $k_4$  代表)比 $^{18}F$ -FDG 更可变<sup>[50-52]</sup>。在人和动物的一系列研究中学者对这些因素进行了检测<sup>[50,52-53]</sup>。在基于 120 min 临床研究数据的预期参数值范围内进行的模拟研究展示了 1 个具有 4 个速率常数的二室可逆模型,且代谢物校正动脉输入函数准确估计了 $^{18}F$ -FLT 流量 [ $K_{FLT} = (K_1 \cdot k_3) / (k_2 + k_3)$ ;  $K_1$  ( $r$  值分别为 0.99 和 0.94)]。相反,代表胸苷激酶 I 限速磷酸化的  $k_3$  并不被准确估计( $r=0.73$ ),证实了灵敏度和可识别性分析<sup>[50]</sup>。如早期分析所示<sup>[53]</sup>,仅使用最初的 60 min 数据和消除  $k_4$ ,结果显示  $K_{FLT}$  存在 28% 的偏差。这样的低估可能导致反应研究得出不正确的结论,强调了选择适当的模型和测试的重要性<sup>[50]</sup>。

在肺癌患者中开展的验证研究证实了数学模拟研究的结果。与使用 120 min 数据的 4 参数模型相比,使用 60 min 数据的 3 参数模型低估了  $K_{FLT}$ ,强调了在这一组织模型中说明去磷酸化的必要性(图 3)。30~60 min 的 SUV 与 120 min 数据的  $K_{FLT}$  相关性较差( $r=0.62$ )。组织相关性研究表明, $K_{FLT}$  与 Ki-67(1 种体外增殖测定法)具有高度相关性(对于具有的 120 和 90 min 数据的 4 参数模型, $r$  值分别为 0.92 和 0.88),验证了模型作为细胞增殖标志物的有效性。Ki-67 与平均 SUV 之间的相关性较低, $r$  值为 0.65<sup>[54]</sup>。微参数  $k_3$  无法被准确估计,因此也排除了与 Ki-67 的直接相关性;还注意到 Ki-67 是增殖的蛋白质标志物,但不直接参与胸苷途径,这降低了直接相关性的效用<sup>[55]</sup>。这些详细的动力学研究表明,使用 $^{18}F$ -FLT 进行的研究应包括详细的动力学分析,然后才能获得更简单的静态测量<sup>[47]</sup>。

在上述研究之后,1 项皮下植入肿瘤小鼠研究支持使用具有可逆磷酸化的二室模型。研究人员得出结论,如果要对  $K_{FLT}$  进行绝对量化,则需要至少 90 min 的扫描,包括  $k_4$ 。动态 PET 测量的  $K_{FLT}$  与 Ki-67 高度相关,并且  $K_{FLT}$  的估计精度优于  $k_3$ , 而 SUV 与 Ki-67 的相关性较弱<sup>[52]</sup>。微参数  $K_{FLT}$  [ $K_{FLT} = (K_1 k_3) / (k_2 + k_3)$ ] 包括微参数  $K_1$  和  $k_3$ , 因此受转移速率常数 ( $K_1$ , 取决于血流) 和胸苷激酶 I ( $k_3$ ) 的限速磷酸化的影响。

为了便于临床应用,人们一直在努力简化  $^{18}F$ -FLT 的显像方案。已经验证从 8 个静脉样品和 60 min 时的单个样品获得的用于代谢物分析的血液输入函数。来自主动脉的图像衍生输入函数也与静脉血液采样相关<sup>[56]</sup>。利用基于人群的输入函数结合有限的血液样本(少至 3 个)进行的工作已用于估计  $K_1$ , 其与全动脉采样的估计值以及 Ki-67 均有良好的相关性<sup>[57]</sup>, 进一步为高级别胶质瘤患者提出了临床可行的方案<sup>[58]</sup>。如前所述,动力学测量与 Ki-67 的相关性更好。然而,获得动力学参数估计需要动态扫描,在这种情况下要进行代谢物校正。此外,在非小细胞肺癌的再现性研究中,60 min 动态数据的动力学测量(Patlak 分析和  $k_4 = 0$  的二室分析)的再现性低于静态测量<sup>[59]</sup>。最后,必须平衡对实用且可重复的临床方案的需求与静态摄取测量的能力,以捕获相关生物学信息,从而改善临床护理。

5. 未来方向: 全身扫描仪。尽管 PET 技术的巨大进步已经彻底改变了 PET 显像,但现代 PET 扫描仪有限(30 cm)的轴向视野(axial field-of-view, AFOV)仍然阻碍了动力学分析的应用,特别是在肿瘤学中。为了发掘 PET 显像的全部潜力,开发了长 AFOV PET 扫描仪。这些仪器轴向覆盖范围的增加使 PET 得以收集患者的全部疾病负荷信息,同时能够实现大血管显像,从中可以测量图像衍生的输入函数,而不会产生显著的部分体积效应。加利福尼亚大学戴维斯分校的 2 m 全身(total-body, TB) PET 扫描仪<sup>[60-61]</sup> 在单个视野中对整个身体显像;宾夕法尼亚大学的 TB PET 扫描仪可以在 1 个床位上捕获身体的所有主要器官(图 4),最近 AFOV 已从 1.12 m 扩展到 1.36 m<sup>[62-64]</sup>。此外,这些仪器显著的灵敏度增益可以实现相对无噪声的时间-活度曲线,如图 4 所示,其中早期帧的持续时间为 1 s,特别是对于图像衍生输入函数,可以在显像早期使用短时间区间<sup>[63]</sup>。利用 TB PET 扫描仪上的先进重建方法,实现了 100 ms 的

时间分辨率<sup>[65]</sup>。这些灵敏度增益可用于较低剂量放射性示踪剂显像,同时保证动力学参数估计的准确性<sup>[66]</sup>, 这对于具有生产挑战或器官剂量升高的新放射性示踪剂尤为重要。低剂量显像也可用于单次显像过程中 2 种氟化放射性示踪剂的双示踪剂显像<sup>[67]</sup>, 其中以较低的剂量注入第 1 放射性示踪剂,最大限度地减少第 2 示踪剂采集期间的剩余活度,

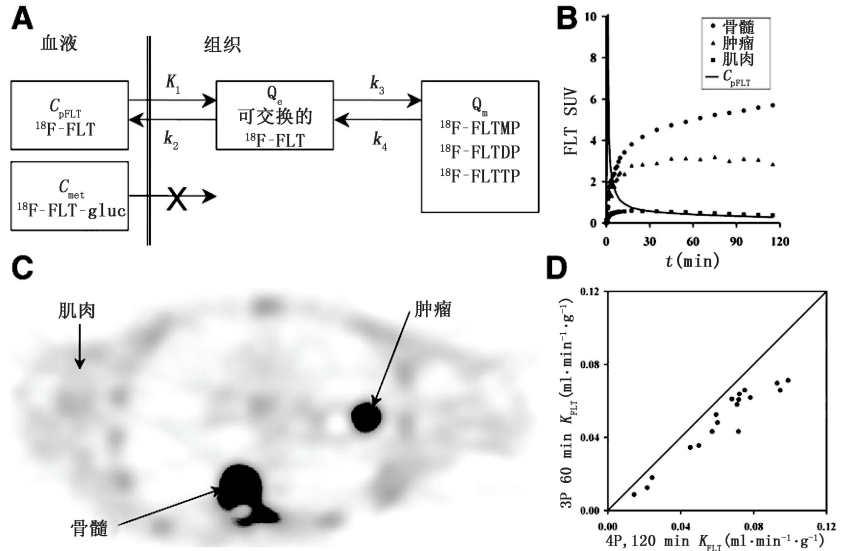


图 3 (A) 具有 2 个可逆隔室的 3'-脱氧-3'- $^{18}F$ - 氟胸苷 ( $^{18}F$ -FLT) 模型。(B) 肿瘤、肌肉和骨髓的代表性时间-活度曲线。(C)  $^{18}F$ -FLT PET 图像显示左侧肺癌和正常骨髓摄取。(D) 与使用 120 min 数据的 4 参数模型相比的使用 60 min 数据的 3 参数模型  $K_{FLT}$  相关性显示,正如初步数学研究所预期的,使用更多数据的 3 参模型低估了  $K_{FLT}$  (改编自文献<sup>[54]</sup>)。  $C_{met}$  = 动脉血浆中代谢物的浓度;  $C_{pFLT}$  = 动脉血浆中  $^{18}F$ -FLT 浓度; FLT-gluc =  $^{18}F$ -FLT-葡萄糖苷酸; FLTDP =  $^{18}F$ -FLT 二磷酸盐; FLTMP =  $^{18}F$ -FLT 单磷酸盐; FLTTP =  $^{18}F$ -FLT 三磷酸盐;  $Q_e$  = 可交换组织室;  $Q_m$  = 捕获  $^{18}F$ -FLT 磷酸化核苷酸的隔室

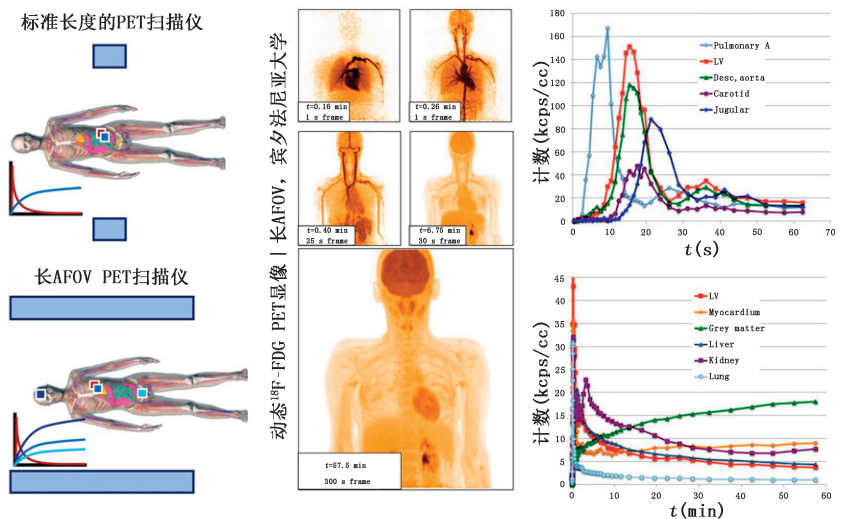


图 4 (左) 长轴向视野(AFOV)全身(TB) PET 扫描仪优点的示意图(蓝色矩形表示每个扫描仪的 AFOV)。长 AFOV TB PET 扫描仪可同时对所有主要身体器官进行动力学分析。宾夕法尼亚大学长 AFOV 扫描仪上显像的健康人体动态  $^{18}F$ -FDG 图像(中)和时间-活度曲线(右)表明了捕获相对无噪声时间-活度图的能力(改编自文献<sup>[62]</sup>)。Carotid = 颈动脉; Desc. aorta = 降主动脉; frame = 帧; grey matter = 灰质; Jugular = 颈静脉; kcps = 千计数每秒; Kidney = 肾; Liver = 肝; Lung = 肺; LV = 左心室; Myocardium = 心肌; Pulmonary A = 肺动脉

然后是更高剂量的第 2 示踪剂<sup>[68]</sup>。最后,将所有主要器官纳入长 AFOV 可研究全身动力学,探索器官之间的动态相互作用<sup>[69]</sup>。随着统计数据增加,这些方法可能包括血液输入曲线的拟合,而不仅仅是将其用作驱动输入函数。

## 二、结论

在该综述的第 2 部分中,通过典型案例探讨了 PET 动力学分析的优势;回顾了具有代表性的一室和可逆或不可逆的二室模型,以展示第 1 部分中讨论的原则和方法的应用。如本文所示,动力学模型必须按以准确且可重复的方式估计生

物相关过程的目标设计。如讨论的示例所示,动力学测量可以避免使用静态测量来表征动态过程时存在的许多缺陷。虽然用于动力学分析的动态显像通常不适用于临床,并且许多示例侧重于研究应用和问题,但示踪剂动力学和动力学分析的概念适用于包括<sup>18</sup>F-FDG 在内的临床肿瘤 PET 显像静态图像的解释,并应在临床图像解释时予以考虑。

本文参考文献具体见 <https://jnm.snmjournals.org>。

(收稿日期:2022-09-28)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

#### 一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者;(2)撰写论文或对其学术内容的重要方面进行关键修改者;(3)对最终要发表的论文版本进行全面的审阅和把关者;(4)同意对论文的所有方面负责,保证对涉及研究工作的任何部分的准确性和科研诚信的问题进行恰当的调查,并及时解决者。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

#### 二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

#### 三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录同等贡献作者时,可在作者单位项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× are contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需著录其单位。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

中华医学会杂志社