

靶向放射性药物治疗应从“固定剂量”向“生物剂量”跨越

黄钢

中国科学院杭州医学研究所, 杭州 310000

Email: huang2802@163.com

【摘要】 随着靶向放射性药物治疗 (TRT) 在晚期前列腺癌与神经内分泌肿瘤治疗中取得突破性成功,核医学正以前所未有的发展态势进入精准肿瘤学的主战场。然而,目前广泛采用的“固定活度”给药模式忽视了放射性核素在体内的时间-空间分布差异与剂量率效应,限制了疗效优化与毒性控制,并直接影响治疗模式的科学性。该文建议在进行 TRT 时充分把握“放射性核素在组织中能量沉积的动态性与空间分布的异质性”规律,从理论到实践推动“固定剂量”向“生物剂量”的范式转变,科学构建核医学内照射剂量学体系与临床应用规范,引领放射性药物内照射治疗从经验医学走向实证科学。

【关键词】 放射性药物;放射疗法;辐射剂量;放射测量术;药代动力学;精准医学

基金项目:国家自然科学基金 (82127807);中国科学院 A 类先导项目 (XDA0580000);上海市分子影像学重点实验室基金 (18DZ2260400)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260307-00063

Targeted radiopharmaceutical therapy should transition from "fixed administered activity" to "biological dose"

Huang Gang

Hangzhou Institute of Medicine Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310000, China

Email: huang2802@163.com

【Abstract】 Following the breakthrough success of targeted radiopharmaceutical therapy (TRT) in the treatment of advanced prostate cancer and neuroendocrine tumors, nuclear medicine is entering the core battlefield of precision oncology. However, conventional "fixed administered activity" administration paradigm ignores the spatiotemporal distribution differences and dose rate effects of radionuclides *in vivo*, which restricts efficacy optimization and toxicity control, and directly affects the scientific nature of treatment modalities. This paper suggests that during TRT implementation, the principle of "dynamic energy deposition of radionuclides in tissues and heterogeneity of their spatial distribution" should be fully grasped, and from theoretical framework to clinical practice promote the transformation from "fixed dose" to "biologically effective dose" paradigm, systematically construct the internal radiation dosimetry system and clinical application norms of nuclear medicine, and lead internal radiotherapy with radiopharmaceuticals to evolve from empirical medicine to evidence-based science.

【Key words】 Radiopharmaceuticals; Radiotherapy; Radiation dosage; Radiometry; Pharmacokinetics; Precision medicine

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82127807); Strategic Priority Research Program of Chinese Academy of Sciences (XDA0580000); Program of Shanghai Key Laboratory of Molecular Imaging (18DZ2260400)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260307-00063

过去的十余年,靶向放射性药物治疗 (targeted radiopharmaceuticals therapy, TRT) 经历了跨越式发展。神经内分泌肿瘤的¹⁷⁷Lu-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) 及前列腺癌的¹⁷⁷Lu-前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 靶向治疗^[1-2],使诊疗一体 (theranostics) 从概念走向实证应用。然而,与分子影像诊断的精准可视化进展相比,TRT 目前仍普遍停留在传统的“固定活度 (fixed administered activity)”给药模式。在过去,因放射性核素治疗技术复杂、剂量学评价方法有限且

标准不统一、监管框架尚未成熟等诸多原因,这种给药策略具有临床适用性。然而,随着定量 SPECT/CT、PET 定量校准及体素级剂量学工具的成熟,该模式已无法满足精准医学理念在核医学治疗中的应用。多项临床研究已显示,给予完全相同的注射活度 (GBq),不同的患者或同一患者的不同肿瘤病灶的吸收剂量 (Gy) 差异可达数个数量级^[3]。这种高度异质性提示,“固定活度”本质上是一种经验化平均策略,而非精准的个体化治疗;如果不能变革核医学“一刀切 (one-size-fits-all)”的传统经验剂量模式,我们的学科在治疗领域将难以摆脱“简单操作者”的尴尬角色。

应该说,核医学诊疗一体的“所见即所治”,为学科范式

的变革提供了一次难得的历史机遇。科学认识 TRT 本质,真正理解将“放射性药物注射剂量”转化为“组织吸收剂量”并最终量化为“生物学效应与对应的治疗反应”,是核医学治疗学由经验转向科学范式的关键。为此,基于核医学放射性核素治疗不同于外照射治疗的基本特性,笔者建议开展核医学 TRT 时充分把握“放射性核素在组织中能量沉积的动态性与空间分布的异质性”变化规律,从理论到实践推动“固定剂量”向“生物剂量”的范式转变,构建核医学内照射剂量学的科学体系与临床应用规范,让颇具学科特色的核医学诊疗一体的靶向治疗,真正成为临床肿瘤精准治疗且能可视化定量评价的科学诊疗模式。

一、TRT 的放射生物学基础:连续低剂量率

与外照射治疗在短时间内完成高剂量率照射不同,TRT 属于持续数日至数周的低剂量率照射过程。剂量率随时间呈指数衰减,其生物学效应受到组织药代动力学、肿瘤 DNA 损伤修复、细胞周期再分布、再氧合及再增殖等动态因素调控^[4]。在低剂量率持续照射条件下,肿瘤细胞的亚致死损伤修复能力明显减弱了辐射损伤的作用,高修复能力肿瘤对持续低剂量率辐射易产生耐受,简单沿用高剂量外照射治疗的物理吸收剂量(Gy)预测疗效或毒性,并不适合低剂量率持续照射的 TRT,生物有效剂量(biologically effective dose, BED)应该更接近真实生物破坏状态。因此,构建以低剂量率持续照射为特征的内照射剂量学模型,计算组织局部 BED 非常重要。目前用于 TRT 低剂量持续内照射剂量计算的方法如下^[5]:

$$BED = D + \frac{D^2}{\alpha/\beta} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \quad \dots\dots\dots (1)$$

其中, α 为单击损伤率, β 为双击损伤率, D 为吸收剂量(Gy), μ 为 DNA 修复常数, λ 为剂量率衰减常数。

在 TRT 的 BED 计算中,注射的放射性活度 A_0 (GBq) 并不直接出现在 BED 公式中,只是 BED 的“上游驱动参数”,其通过物理吸收剂量 D 进入 BED,即 TRT 的 BED 转换过程是放射性活度→剂量率→累积剂量 D →BED。核医学 TRT 关注的是放射性核素在何处聚集和累积的持续时间,这是 TRT 与外照射放疗最大的区别,也是核医学诊疗一体可视化定量放射性核素分布的独特优势。剂量率衰减、DNA 修复、低剂量率效应等所产生的组织累计吸收剂量及其生物学效应才是真正决定疗效与毒性的变量。

二、放射性药物的肿瘤分布特点:显著的空间异质性但能可视化定量

长期以来,TRT 疗效评估依赖于平均肿瘤剂量。然而, β 射线的有限射程及肿瘤血供不均会产生不均匀放射性分布冷点, α 粒子放射性核素的组织不均匀性则更为突出^[5-6]。若部分体素剂量未达到细胞杀伤阈值,即便平均剂量较高,仍可能产生局部复发或辐射耐受。外照射治疗的经验表明,冷点是治疗失败的关键决定因素。核医学分子影像的可视化动态定量已为 TRT 平均剂量到体素放射生物学剂量的转变提供了客观量化的依据。核医学分子影像通过 SPECT/CT 直接获取 ^{177}Lu 在体内的动态分布与定量数据,应用体素级剂量学结合剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)分析,可提供 50%、90% 大体肿瘤体积接受的剂量(dose delivered

to 50%, 90% gross tumor volume, D_{50} 、 D_{90}) 与剂量异质性指数等,可视化定量靶向放射性药物在肿瘤中的空间分布,为个性化评价各肿瘤病灶的治疗反应、判断骨髓及重要脏器的毒性影响、预测治疗效果、指导再次用药与剂量计算提供了客观精准的依据^[5,7]。

三、剂量-反应关系的模型构建是核医学内照射剂量学体系的科学依据

虽然已有充分证据支持肿瘤吸收剂量与客观缓解率呈正相关,但因研究方法学差异显著、剂量计算标准不统一、随访时间不同、患者个体差异与肿瘤的异质性等复杂原因,目前仍难以获得公认的统一“治疗阈值”。因此,以治疗前基线分子影像或首次治疗的 SPECT 分子影像参数为依据,建立剂量-反应模型,如 logistic 剂量-反应模型、贝叶斯预测区间、个体化概率估计等,能较为真实地反映生物复杂性,可为个体化治疗剂量的确定提供相对精准的保障^[7-8]。

TRT 药物分布受到多因素影响,如肿瘤受体表达密度、肿瘤内吞效率、总肿瘤体积、正常器官摄取、血浆清除率及肾功能等。在高肿瘤负荷患者中,放射性配体可能被广泛“分流”,导致单灶吸收剂量下降。由此可见,肿瘤负荷及其药代动力学是预测疗效的重要变量,肿瘤负荷通过概率模型能真实反映其生物复杂性,是提升剂量-反应模型预测准确性的关键^[9-10]。然而,建立精准的剂量-反应模型是一个复杂的过程,在治疗剂量预测模型尚待完善的过程中,治疗中适配性剂量-反应模型构建或许更具现实可行性,这也是模型构建过程中不断完善的重要过渡路径。此更具可行性的方法即在首周期采用标准化治疗,治疗后进行 SPECT/CT 定量显像并个体化剂量计算,用于第 2 周期及更多周期治疗剂量的修正。这一方式的最大价值就是,用真实药代动力学及药效学数据替代假设,在控制敏感重要器官剂量的前提下,最大限度提高肿瘤靶组织的有效治疗剂量。但在临床应用时,需要规范 SPECT 定量采集模式与显像时间点的标准化、剂量计算的标准化与自动化,并需要医保与监管政策的全面支持等^[11-13]。建议我国核医学同仁能携手共建具有中国特色的剂量-反应数据库,为精准的剂量-反应模型构建奠定基础。

四、发展思考

TRT 从“固定剂量”向“生物剂量”的跨越势在必行,但如何跨越则需科学规范地循序渐进。笔者建议的基本路径(图 1)如下:首先是药代动力学与累积吸收剂量的定量测定,SPECT/CT 及 PET/CT 多时间点显像可视化获取体内放射性核素的分布与滞留,通过医学内照射剂量(medical internal radiation dose, MIRD)或 Monte Carlo 体素剂量学得到较为精准的物理吸收剂量。必须高度关注的是,研发真正全环长轴 SPECT 作为三维定量动态的图像采集设备至关重要,高灵敏及高分辨的技术指标不可或缺,因为核医学 TRT 的关键在于准确检测放射性核素在何处聚集和累积的持续时间,而只有高灵敏及高分辨全环长轴 SPECT,才能在硬件上保证多数治疗核素的动态定量参数的直接获取。其次是将物理吸收剂量通过前述计算方法转变获得 BED,体素级 BED(voxel-BED)可反映肿瘤空间异质性,需要适宜的算法模型精准分析定量评价。第三要注意放射性核素的物理特性(如发射的 β 粒子和 α 粒子)直接影响局部 BED,这是核医学 TRT

TRT从“固定剂量”向“生物剂量”跨越的基本路径:

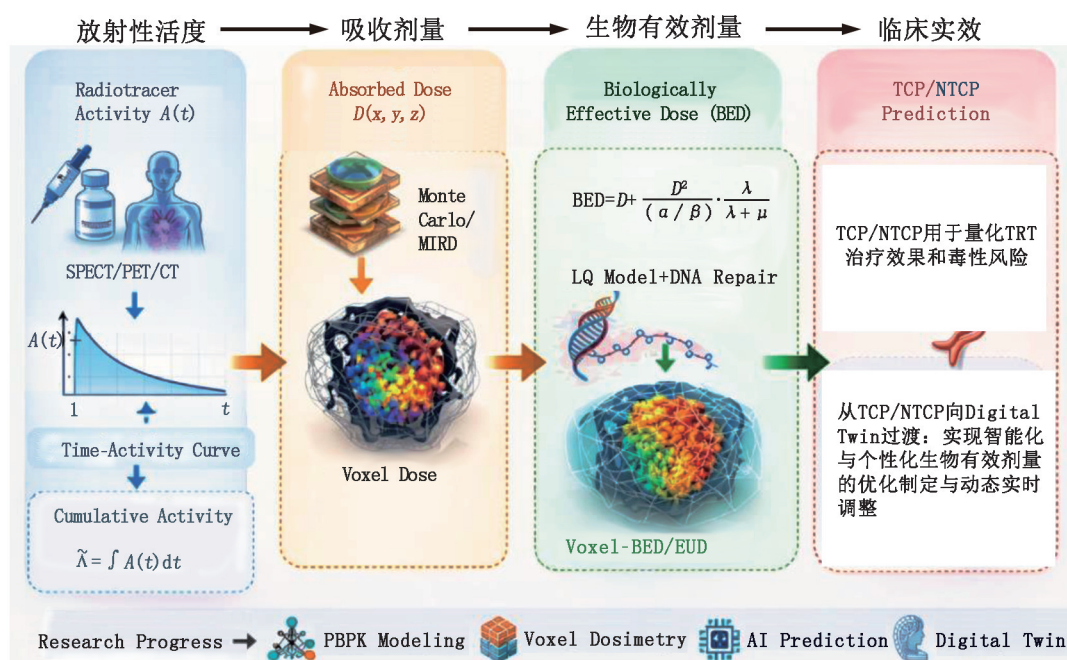


图1 靶向放射性药物治疗(TRT)从“固定剂量”向“生物剂量”跨越的基本路径 Radiotracer Activity 为放射性活度, Time-Activity Curve 为时间-活度曲线, Cumulative Activity 为累积活度, Absorbed Dose 为吸收剂量, MIRD 为医学内照射剂量, Voxel Dose 为体素级剂量, Biologically Effective Dose (BED) 为生物有效剂量, LQ Mode 为线性二次模型, Repair 为修复, Voxel-BED 为体素级 BED, EUD 为等效均匀剂量, TCP 为肿瘤控制概率, NTCP 正常组织并发症概率, Prediction 为预测, Digital Twin 为数字孪生, Research Progress 为研究进展, PBPK Modeling 为生理药代动力学模型, Voxel Dosimetry 为体素剂量学, AI 为人工智能

剂量计算的复杂之处。最终以临床实际疗效与不良反应的综合结果评判放射性药物的价值。

TRT 的科学发展, 取决于核医学诊疗一体的靶向治疗是否能建立从理论到实践的学科范式, 其中包括能否建立可重复的剂量学标准、可验证的生物响应模型、可实施的适配治疗路径及可解释的理论研究体系。回归放射生物学, 建立以吸收剂量为核心、生物响应为导向的闭环体系, 不是学科的自我复杂, 而是通往科学诊疗的必经之路。通过深度学习等人工智能算法模型定量处理 SPECT/CT、PET/CT 等医学影像数据, 高精度三维重建靶区和危及器官中放射性核素分布, 并结合循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 动态变化、DNA 损伤标志物 γ H2AX、免疫激活指标、其他功能影像参数与临床数据变化等, 将会更好地建立较复杂且精准的核素内照射剂量-反应模型。当放射性核素内照射治疗真正实现以剂量-反应模型“量体裁衣”地提供治疗方案时, 核医学的靶向治疗才能进入科学体系, 核医学诊疗一体才能成为精准肿瘤治疗学的中梁砥柱。

利益冲突 作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄钢: 论文撰写

参 考 文 献

- [1] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135. DOI:10.1056/NEJMoa1607427.
- [2] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 385(12): 1091-1103. DOI:10.1056/NEJMoa2107322.
- [3] Ells Z, Grogan TR, Czernin J, et al. Dosimetry of ^{177}Lu -PSMA-targeted radiopharmaceutical therapies in patients with prostate cancer: a comparative systematic review and metaanalysis [J]. J Nucl Med, 2024, 65(8): 1264-1271. DOI:10.2967/jnumed.124.267452.
- [4] Sgouros G, Hobbs RF. Dosimetry for radiopharmaceutical therapy [J]. Semin Nucl Med, 2014, 44(3): 172-178. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2014.03.007.
- [5] Sjögren Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ^{177}Lu -labelled somatostatin-receptor and PSMA-targeting ligands [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(6): 1778-1809. DOI:10.1007/s00259-022-05727-7.
- [6] Tran-Gia J, Salas-Ramirez M, Lassmann M. What you see is not what you get: on the accuracy of voxel-based dosimetry in molecular radiotherapy [J]. J Nucl Med, 2020, 61(8): 1178-1186. DOI:10.2967/jnumed.119.231480.
- [7] Gear J, Stokke C, Terwinghe C, et al. EANM enabling guide: how to improve the accessibility of clinical dosimetry [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(7): 1861-1868. DOI:10.1007/s00259-023-06226-z.
- [8] Roth D, Gustafsson J, Warfvinge CF, et al. Dosimetric quantities in neuroendocrine tumors over treatment cycles with ^{177}Lu -DOTATATE [J]. J Nucl Med, 2022, 63(3): 399-405. DOI:10.2967/jnumed.121.262069.
- [9] Alipour R, Jackson P, Bressel M, et al. The relationship between tumour dosimetry, response, and overall survival in patients with unresectable Neuroendocrine Neoplasms (NEN) treated with ^{177}Lu DOTATATE (LuTate) [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023,

- 50(10): 2997-3010. DOI:10.1007/s00259-023-06257-6.
- [10] Hebert K, Santoro L, Monnier M, et al. Absorbed dose-response relationship in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors treated with [^{177}Lu]Lu-DOTATATE: one step closer to personalized medicine [J]. J Nucl Med, 2024, 65(6): 923-930. DOI:10.2967/jnumed.123.267023.
- [11] Capala J, Graves SA, Scott A, et al. Dosimetry for radiopharmaceutical therapy: current practices and commercial resources [J]. J Nucl Med, 2021, 62(Suppl 3): 3S-11S. DOI:10.2967/jnumed.121.262749.
- [12] Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine [J]. J Nucl Med, 2005, 46(6): 1023-1027.
- [13] Gustafsson J, Taprogge J. Future trends for patient-specific dosimetry methodology in molecular radiotherapy [J]. Phys Med, 2023, 115: 103165. DOI:10.1016/j.ejmp.2023.103165.
- (收稿日期:2026-03-07)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对形态学图片的质量和制作要求

作者提供给杂志用的形态学图片既要为论文的出版用,也为论文的评审和编辑用,除图片要足够的大小外,图像要能真实反映形态的原貌和特征。基本要求如下。

1. 图片要清晰、层次分明、影调适中、无杂乱背景;对比度好,良好的黑白度比较应是黑白分明、境界清晰;色彩正常。
2. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片,影像图应标注左右,图像要能显示出形态特征,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。
3. 数码图像的分辨率应为 300 dpi 或以上,总像素至少要在 150 万像素或以上,图像文件用 JPG 或 TIF 格式。
4. 图像要有简明扼要、规范的形态描述,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。引用或改编已发表的图需注明出处,并提供版权所有人同意使用该图的书面材料。
5. 病理图应注明染色方法、放大倍数(或低倍、中倍、高倍),电子显微镜图可在左下角或右上角加注标尺,显微照片中使用的符号、箭头或字母应与背景有很好的对比度;实物照片涉及尺寸者应附有表示目的物尺寸大小的标度;人体照片只需显示必要部位,但应能看出是人体的哪一部分。颜面或全身照片,若不需显示眼部或阴部,应加以遮盖;X 线片需部位明确,肢体照片应带上一端关节,胸片应包括肺尖或肋膈角、横膈;家族性染色体图谱或基因图谱是患者或家属的隐私材料,投稿时要提供患者或家属的书面知情同意书。
6. 插入到文本文件中的图片,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 shift 键,再进行缩放操作)。

关于论文写作中的“志谢”

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人应在文后给予志谢。志谢中应说明被志谢者的姓名、单位及其贡献,且需经被志谢者同意后方可刊载。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部