

# 放射性药物治疗中的剂量测定

杨楠(译) 刘嘉月 王凤 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 *Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(10):1467-1474

## Dosimetry in Radiopharmaceutical Therapy

Joe O'Donoghue, Pat Zanzonico, John Humm, Adam Kesner

Department of Medical Physics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

原文 DOI: 10.2967/jnumed.121.262305

**【摘要】** 放射性药物治疗已经在某些疾病中应用,并且该领域正在扩大。近年来,新的治疗性放射性药物已开发出来,更多的药物正在研究中。同时,内照射剂量测量作为一种个性化和潜在优化患者治疗的手段,越来越受到关注。内照射剂量测量是多方面的,这篇继续教育文章讨论了目前的技术状况,主题包括剂量测量的背景、内照射剂量学方法、在放射性药物治疗中纳入剂量测量计算的优缺点、实施患者特异性剂量测量的工作流程描述,并对该领域的未来进行展望。

**【关键词】** 放射性核素治疗;阿尔法粒子;俄歇电子;剂量测量法;放射生物学;放射性药物

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240519-00172

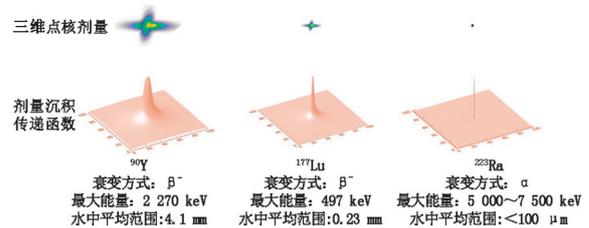
目前,放射性药物治疗(radiopharmaceutical therapy, RPT)备受关注,特别是结合诊断和治疗核素的治疗方式。理想情况下,这种治疗方式由配对的放射性药物组成:提供关于疾病程度和表型信息并预测治疗部分效用的诊断部分(用发射正电子或单光子的放射性核素标记)以及提供靶向辐射的治疗部分(通常用发射β粒子或α粒子的放射性核素标记)。方案设计中的一个关键问题是治疗剂量的选择及给药时间的安排。这可能基于患者特异性的信息,或基于更简单的“一刀切”(即人口平均)方法。

RPT策略应与治疗目标一致:治愈或缓解。一种旨在最大限度提高治愈可能性的治疗方法以在相对较短的时间内提供高治疗剂量为目标,与外照射放疗(external-beam radiotherapy, XRT)类似,其未来再治疗的范围是有限的。相比之下,另一种旨在最大限度延长疾病控制持续时间的治疗方法需要在较长一段时间内采用较低力度的治疗,理想情况下保留了未来再治疗的选择范围。目前大多数用于全身治疗的RPT设计符合后一种方法。补充材料提供了RPT临床应用的示例(可在<http://jnm.snmjournals.org>上获得)<sup>[1-23]</sup>。

传统上,医学上剂量指的是给药的药物质量(如mg)。对于放射性药物,类似的量是活度(如MBq)。对于非放射性药物,按照质量剂量进行处方治疗是合理的,因为靶组织和非靶组织中有多少(受体)定位,以及这种(受体)定位在不同患者之间有何差异是几乎无法知道的。相比之下,大多数放射性药物可以对其生物分布进行量化,可根据患者特异性因素以吸收剂量(单位质量沉积的辐射能量,用Gy表示)为指标调整给药活度。

剂量测量的目的是估计正常组织和肿瘤的吸收剂量,从而预测辐射的生物效应。吸收剂量的计算要考虑(患者依赖性的)解剖和放射性药物的生物分布以及(患者非依赖性的)放射性核素特性。RPT的吸收剂量用给定靶体积的剂量率-时间AUC来计算,通常需要对剂量率进行多点估计。一个

组织中的剂量率与该组织中的活度浓度(自身剂量)和放射性核素释放范围内的其他组织中的活度浓度(交叉剂量)成正比。对于通常用于治疗的放射性核素,大部分能量以短程粒子的形式释放;对于那些吸收剂量最高的组织,自身剂量起主要作用(图1、表1)。



**图 1** 以图形表示具有不同衰变模式的不同放射性核素产生的剂量沉积范围。首行为放射性点源传递的相对几何剂量沉积图;下一行显示了相同数据通过点扩散函数表示的二维曲线;图中阐明了可变量沉积特性,并且不成比例

**表 1** 放射性药物治疗中常用的放射性核素特性总结

同位素	初次发射	半衰期	传能线密度	组织中最大范围(放射治疗)
<sup>211</sup> At	α	7.21 h	高	80 μm
<sup>212</sup> Pb	α	10.6 h	高	100 μm
<sup>213</sup> Bi	α	45.6 min	高	100 μm
<sup>223</sup> Ra	α	11.4 d	高	70 μm
<sup>225</sup> Ac	α	10.0 d	高	85 μm
<sup>227</sup> Th	α	18.7 d	高	70 μm
<sup>67</sup> Cu	β	61.8 h	低	2.1 mm
<sup>90</sup> Y	β	64.1 h	低	11 mm
<sup>131</sup> I	β	8.02 d	低	3.3 mm
<sup>153</sup> Sm	β	46.5 h	低	3.3 mm
<sup>177</sup> Lu	β	6.65 d	低	1.8 mm

生物反应的关键物理决定因素是辐射量(吸收剂量)和质量[传能线密度(linear energy transfer, LET)]。根据吸收剂量规定 XRT 和近距离放射治疗方法,并确定正常组织的耐受性。然而对于 RPT 的患者,特异性剂量测定仍然存在争议。重要的是,近期推出的<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>、<sup>177</sup>Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)和<sup>177</sup>Lu-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 等疗法的处方是依据放射性活度而非吸收剂量。这是由几方面因素导致的。首先,方案设计和关键的临床研究越来越多地由项目赞助商决定,最大限度地减少复杂性和提高产出对其是有利的,随着更多 RPT 被批准,简化的治疗方案将更加可取。第二,基于剂量测量的方案需要可靠的肿瘤和正常组织剂量-反应数据,然而 RPT 的剂量-反应数据仍无可靠来源。这存在一个先后矛盾的问题:由于缺乏剂量-反应数据而未进行剂量测定,由于未进行剂量测定而缺乏剂量-反应数据。每种放射性药物都有一定的给药活度范围,至少会产生一些临床响应,而不会产生过多的不良反应,通常通过化疗样剂量递增试验(即 1 期和 2 期试验)确定。第三,剂量测量和临床因素使 RPT 与 XRT 的直接比较存在问题。吸收剂量的分布在 RPT 中是由生物学驱动的,而在 XRT 中是由交叉辐射束的几何形状驱动的。XRT 的剂量分布在微观水平上是均匀的,但 RPT 的剂量分布是不均匀的。在临床上,RPT 是一种全身性治疗,其靶点可能在大小、位置和表型上有所不同。太小而不能成像的肿瘤不能用 XRT 治疗,但却是 RPT 的有效靶点。此外,RPT 患者通常曾接受过治疗,使正常器官的放射反应复杂化。

在放射性活度“一刀切”的基础上制定 RPT 的处方忽视了患者的特异性差异,并受限于由最易感患者定义的治疗方案<sup>[24-25]</sup>。基于剂量测量的治疗方法是依据以下假设:使用个体化吸收剂量估算可以比固定活度获得更好的临床结果。但这一假设必须经过临床检验,近期批准的新型放射性治疗药物是基于随机对照临床试验的结果<sup>[3, 12, 26]</sup>,对于剂量测量也需要通过临床试验来确定其能否改善 RPT 结果。

### 一、剂量处方算法

RPT 有 3 种处方算法:固定给药剂量(如 MBq/kg,基于体质量的 MBq/kg 和基于体表面积的 MBq/m<sup>2</sup>)、最大耐受吸收剂量(maximum tolerated absorbed dose, MTAD)和规定的肿瘤吸收剂量(prescribed tumor-absorbed dose, PTAD)。

使用固定给药剂量的治疗方案无患者依赖性,除了可能测量体质量和身高外,不需要对患者进行任何测量。治疗的放射性活度基于化疗样剂量递增的 1 期和 2 期临床试验,如<sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Luthathera; Advanced Accelerator Applications)对表达生长抑素受体的神经内分泌肿瘤的治疗通常以 7.4 GBq 进行 4 个周期,周期间隔为 8 周<sup>[27]</sup>。对于<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> (Xofigo; Bayer),以按照体质量 55 kBq/kg 进行 6 个周期,周期间隔为 4 周<sup>[28]</sup>。固定给药方式是最简单、最方便和最经济的方法。但不可避免的是,一些患者本能够安全地接受更高(且可能更有效)的活度,而固定给药活度会导致其接受剂量不足;相反,接受相同固定给药活度的其他患者可能因为

接受剂量过大而承受过度的正常组织不良反应<sup>[24]</sup>。

MTAD 和 PTAD 方法都是患者特异性的,且涉及吸收剂量的预测。这些方法通常需要一系列测量,或在治疗前进行,或在多次给药治疗的首次给药期间进行。其目的是预测给药的活度,以达到剂量限制的正常组织或肿瘤的特定吸收剂量。

在 MTAD 方法中,可能只有少数正常组织接受接近耐受限度的吸收剂量。对于<sup>131</sup>I 治疗转移性甲状腺癌,一种方法是按照向血液输送 2 Gy 的剂量来规定治疗活度<sup>[29]</sup>。对于肾脏毒性,通常基于 XRT 数据,使用 23 Gy 的 MTAD 作为指导,对其剂量率进行适当的放射生物学校正,这个方法与<sup>90</sup>Y-DOTA-奥曲肽的 RPT 经验十分相符<sup>[30]</sup>,但对于<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 来说,这可能是一个不合适的低阈值<sup>[31]</sup>。器官 MTAD 可能取决于放射物的类型、活度/剂量分布的均匀性、剂量率、既往治疗和预期寿命<sup>[32]</sup>。

根据 PTAD 来进行治疗是 XRT 实践的延伸概念,但能作为治疗处方基础的 RPT 剂量-反应数据很少。在一小部分甲状腺切除术后的甲状腺癌患者中,Maxon 等<sup>[33]</sup>成功治疗了 74%有甲状腺残余患者和 86%甲状腺功能丧失患者的淋巴结转移,<sup>131</sup>I 单次给药计算出的病灶吸收剂量分别为 85 和 140 Gy。Dewaraja 等<sup>[34]</sup>发现用<sup>90</sup>Y-微球放射性栓塞法治疗肝脏肿瘤时,获得 50%的肿瘤控制概率的平均吸收剂量和生物有效剂量(一种考虑放射生物学特征的基于吸收剂量的指标)分别为 292 和 441 Gy<sup>[34]</sup>。Sgouros 等<sup>[35]</sup>对肿瘤剂量反应的现状进行了总结,但只有肉眼可见的、可成像的肿瘤适合 PTAD 方法。

### 二、患者特异性剂量测量的范式

RPT 患者特异性剂量测定的范式(图 2)如下:使用测试活度或替代放射性药物;通过连续成像以及可能的血液和全身计数来测量其随时间变化的生物分布;通过高分辨率结构成像(CT/MRI)确定相关解剖结构;计算随时间变化的活度浓度或吸收剂量率,并根据治疗核素和替代核素之间的半衰期差异进行适当调整;对时间-活度数据进行积分,得到区域或体素特异性的时间积分活度系数(或对时间-剂量率数据积分,得到吸收剂量);计算治疗性放射性药物的危险器官或肿瘤的吸收剂量系数(这步可纳入放射生物学建模的可选修改);制定将预期吸收剂量递送至危险器官或肿瘤的活度处方。

在这一范式中隐含的是整个 RPT 的吸收剂量系数与根据测试研究预测的剂量系数相同,尤其是当测试和治疗的放射性药物在化学上相同时。但如果测试和治疗的放射性药物不同,或靶组织的摄取与给药的质量或活度呈非线性关系时<sup>[36]</sup>,这种方法就可能不太可靠。在测试和治疗实施之间患者病情的变化,如甲状腺休克<sup>[37]</sup>,也可能破坏这种方法的可靠性。

剂量测量的范式所需的时间和精力可能相当大,放射性药物的制备和分析可能需要 10~20 min;1 次“弹丸式”注射可能需要不到 1 min,而缓慢滴注则需要长达 1~2 h。每个点的成像时间从单个静态图像的 2~5 min 到全身扫描或单床位 SPECT/CT 研究的 20~40 min 到多床位 SPECT/CT 研究的 1~2 h。单次显像时间点可能足以进行合理准确的剂量测定,从而大大减少了时间投入。人工完成正常器官和肿瘤的分割(即勾画)会非常耗时(数小时),自动化和半自动化的分割程序可以加速这一过程,基于人工智能(artificial intelligence, AI)的程序可使分割完全自动化且非常快速。工作流

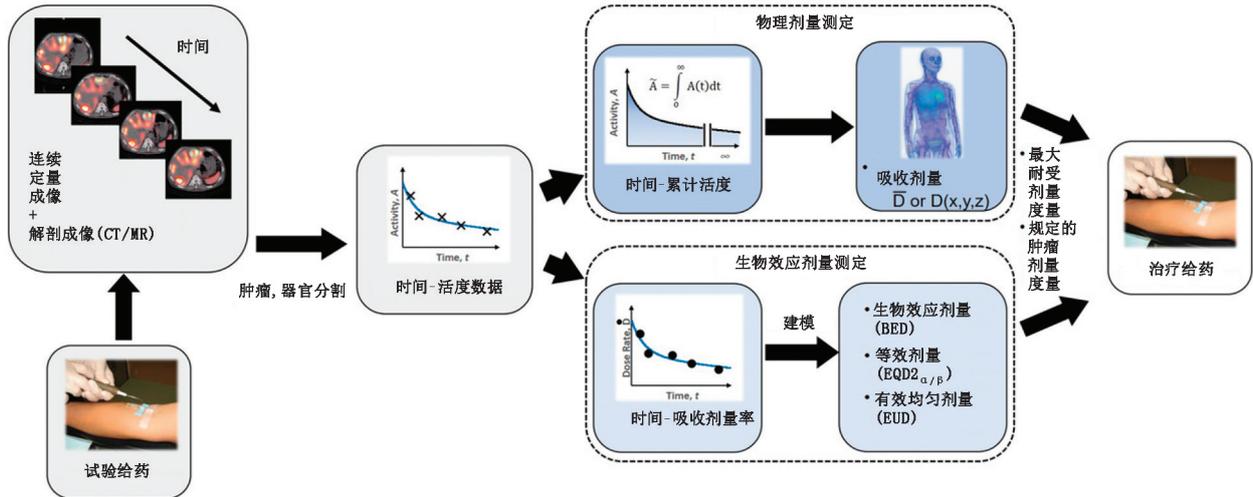


图 2 放射性药物治疗剂量测定的一般工作流程。过程从测试给药开始(可以是治疗前给药或多次剂量治疗方案的第 1 个周期);然后连续定量测量,根据肿瘤和器官平均剂量(D)或剂量分布(D[x,y,z])计算吸收剂量;使用每单位给药活度的剂量估算来调整治疗。剂量度量指吸收剂量(用于物理剂量测定)或生物有效剂量(BED)、等效剂量(EQD2<sub>α/β</sub>)或有效均匀剂量(EUD)(用于生物效应剂量测定)

程的后续步骤:拟合或整合测量数据的数学函数,并计算吸收剂量或剂量分布,这一步骤是计算机密集型的但基本上是自动化的。进行临床剂量测定计算的人员必须经过适当的培训,并对计算过程有充分的了解。最近的国际指南建议为每个患者分配 1.1 d 进行计算<sup>[38]</sup>。

### 三、活度和时间-活度数据的测量

放射性药物活度通常用不确定度≤5%的剂量校准仪进行测量。然而,剂量校准仪对于具有复杂衰变方式的同位素的测量不准确度可能是显著的,包括有非平衡子体的同位素(如一些α粒子发射体)、纯β粒子发射体(如<sup>90</sup>Y)以及具有非标准源几何形状的同位素<sup>[39]</sup>。对于这类同位素,应使用可溯源到国家机构的参考标准来源以验证其准确性。任何与活度测量相关的不确定因素都将在整个剂量测量分析中扩大<sup>[40]</sup>。

治疗性放射性药物通常是单光子发射体,其时间依赖性活度或活度浓度可以通过连续平面γ相机成像(即共轭视图法<sup>[41]</sup>)、SPECT/CT<sup>[42]</sup>或平面与SPECT/CT显像的组合(混合方法<sup>[42]</sup>)来测量。在校正准直器-探测器响应、散射、衰减和部分体积效应后,重建断层图像中每个体素的计数率与局部活度浓度成正比。体素(voxel)的校正计数率(corrected count rate, cps)除以测量的系统校准因子[(cps/voxel)/(kBq/ml)],得到活度浓度:

$$\text{SPECT 活度浓度 (kBq/ml)} = \frac{\text{校正计数率/体素}}{\text{系统校准因子}} \dots\dots\dots \text{方程 1}$$

SPECT/CT 显像相对耗时(每个床位 15~30 min)。一种实用的替代方案是 SPECT/平面显像,在同一时间点获得 SPECT/CT 和平面扫描图像,在其余时间点只获得更快速的平面扫描图像(图 3)<sup>[42]</sup>。多平面扫描提供了源区域时间-活度曲线的形状(即动力学),而单个 SPECT/CT 提供了(更准确的)活性的点估计。同时进行平面扫描和 SPECT/CT 扫描,通过比较得到 SPECT/CT 与平面扫描的比例因子。

除了极少数例外<sup>[10]</sup>,定量 PET 比定量 SPECT 更加成熟。发射正电子的放射性核素不用于 RPT,但正电子发射核

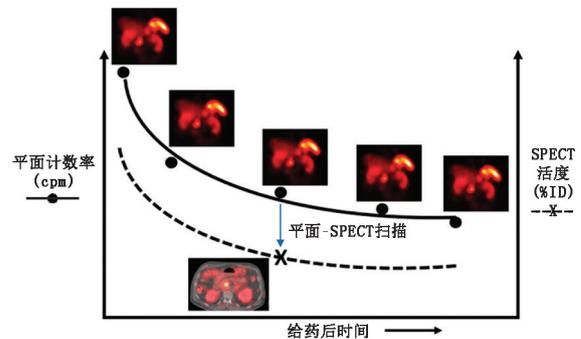


图 3 基于 SPECT/平面扫描混合显像的时间-活度数据测量。%ID 为百分注射剂量率;cpm 为每分钟衰变次数

素标记的替代物可用于提供治疗性放射性药物的时间-活度数据<sup>[43]</sup>,如<sup>124</sup>I/<sup>131</sup>I (PET/治疗性放射性核素)在转移性甲状腺癌治疗中的应用。PET 核素和治疗性放射性核素必须在物理半衰期方面很好地匹配,以便在足够长的时间内进行连续 PET 扫描,从而对治疗性放射性核素的时间-活度数据进行可靠的估计。<sup>124</sup>I(物理半衰期为 4.18 d)和<sup>131</sup>I(物理半衰期为 8.04 d)满足这一标准。相比之下,<sup>68</sup>Ga-DOTATATE 的物理半衰期太短(67.7 min),无法估计<sup>177</sup>Lu-DOTATATE(物理半衰期,6.65 d)的后期组织活度。

具有良好动力学特征的放射性药物在患者间的变异性很少,人群平均正常器官的时间-活度曲线可通过图像衍生的、被在合理选择的单个时间点测量的患者特异性的器官活度来缩放<sup>[44-45]</sup>。该方法的效用已在<sup>90</sup>Y-DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(Tyr3-octreotide, TOC)<sup>[46]</sup>和<sup>177</sup>Lu-DOTATATE/DOTA-TOC<sup>[47]</sup>肾脏剂量测量中得到证实。使用单时间点成像设计 RPT 的可靠性需要进一步验证,并且可能不太适用于肿瘤。

造血骨髓对放射性敏感,通常对 RPT 有剂量限制<sup>[48]</sup>。由于红骨髓分布广泛且活度浓度存在区域差异,因此对红骨髓的活度进行剂量测定尤其具有挑战性。一种实用的方法是在闪烁孔计数器中计数外周血的称重样本,对于不定位于

血液或骨髓细胞的放射性药物,在平衡状态时血浆中的活度浓度估计等于红骨髓细胞外液(约占骨髓体积的 20%)中的活度浓度<sup>[49-50]</sup>。另一种方法是通过椎体的闪烁成像来估计红骨髓中的活度浓度<sup>[51-52]</sup>。

全身清除动力学可以在放射性药物给药后不久、患者第 1 次给药后排泄之前,通过连续共轭视图全身扫描或基于探针的计数来测定。全身的初始净值(减去背景值)几何均数或探针计数率相当于给药活度的 100%。随后每个时间点的值归一化为 100%计数率值,可得出全身活度(以其占给药活度的百分比表示)。

**四、吸收剂量的计算**

计算吸收剂量需要估计源区域的时间积分活度系数,以活度/活度浓度或剂量率 AUC 计算。这些数据可以用数学函数(通常是指数和)来拟合,并解析积分到无穷;或可使用数值方法(如梯形积分)积分到最后 1 个测量点,并对末端趋势提供额外的信息。操作上,末端信息可对应于最后 2 次测量得到的物理衰减或表观间隙。尽管建议给药后最后 1 次测量的时间不应早于放射性核素物理半衰期的 2 倍<sup>[53]</sup>,但对于半衰期相对较长的放射性核素[如<sup>131</sup>I (8.0 d)和<sup>177</sup>Lu (6.7 d)]很少这样做。AUC 也可以通过分区建模推导出来<sup>[54]</sup>。

计算内源放射性核素的吸收剂量有 3 种方法:基于剂量因子的计算[如医用内照射剂量(medical internal radiation dose, MIRD)形式]、剂量点核卷积、蒙特卡罗(Monte Carlo, MC)辐射传输模拟<sup>[55]</sup>。

在器官水平、时间非依赖的 MIRD 模式中<sup>[56]</sup>,吸收剂量系数  $d(rT, T_D)$  (mGy/MBq) 被定义为:在一段时间内  $T_D$  照射的目标区域  $rT$  的吸收剂量(mGy) 归一化为给药活度(MBq):

$$d(rT, T_D) = \sum_{rS} \bar{a}(rS, T_D) S(rT \leftarrow rS) \dots \dots \dots \text{方程 2}$$

这里,  $\bar{a}(rS, T_D)$  为时间积分活度系数,  $S(rT \leftarrow rS)$  称为 S 值(或 S 系数),即源区域  $rS$  中单位时间积分活度对  $rT$  的吸收剂量。从新生儿到成年男性和女性的几个参考解剖模型中,大量的放射性核素和源区域-靶区域对的 S 值已被列成表格<sup>[57]</sup>。肿瘤的自照射剂量因子可用单位密度球模型表示<sup>[58-59]</sup>。目前已开发了几个器官水平剂量测量的计算机程序,包括 OLINDA(由美国食品与药品监督管理局批准)<sup>[58]</sup>、MIRDOSE(OLINDA 的前身)<sup>[60]</sup>、IDAC-Dose 2.1<sup>[61]</sup> 和 MIRDcalc<sup>[59]</sup>, 后两者是可以免费获取的。

亚器官和亚肿瘤剂量测量或体素水平的剂量测量可以通过 MC 辐射传输模拟<sup>[62-63]</sup>、剂量点核卷积<sup>[64-65]</sup> 或体素 S 值<sup>[66]</sup> 进行测定。MC 辐射传输模拟的优点是适用于非均匀介质、复杂的三维几何形状以及未达到带电粒子平衡的情况(如组织交界处)。MC 的一个早期缺陷是计算量大,但随着技术进步其已变得越来越实用。剂量点核卷积也适用于非均匀介质,通过对水当量介质应用相对简单的乘法比例因子,得到与 MC 接近的结果并减少了计算量。

已经开发的软件工具 MIRDcell,其 MIRD 模式适用于细胞及亚细胞剂量测定<sup>[67]</sup>。这个可免费下载的软件使用细胞 S 值<sup>[68]</sup> 对分离细胞和细胞集合的细胞及亚细胞区室(即细胞膜、细胞质和细胞核建模为同心单位密度球体)的辐射剂量进行模拟。该软件还模拟了标记与未标记细胞群的反应,作

为放射性标记细胞比例函数。

**五、剂量估算的不确定性**

放射性药物剂量测定的不确定性来源包括:给药活度的测定、器官和肿瘤体积或质量的测定、时间依赖性活度分布的测量、时间积分活度的估计、活度/时间积分活度和解剖数据到剂量率/吸收剂量的转换。欧洲核医学协会已经发布了 RPT 吸收剂量计算的不确定性分析指南<sup>[69]</sup>。RPT 中的误差传播导致主要器官吸收剂量估计的净不确定度为 10% ~ 15%,而小病变的吸收剂量估计的净不确定度更高。对于确定和减少 SPECT/CT 活度定量中不确定性的方法和措施已经进行了回顾<sup>[70]</sup>。在多中心试验中,需要协调校准程序、采集方案和重建技术,以达到获取可靠的剂量-反应数据所需的精度。

**六、生物效应建模**

除吸收剂量外,其他因素也会影响 RPT 的结果。历史上,线性二次模型常被用于描述正常组织和肿瘤对辐射的反应<sup>[71-72]</sup>:

$$SF = e^{(-\alpha D + G(T) \beta D^2)} \dots \dots \dots \text{方程 3}$$

其中 SF 为存活分数(即未发生生殖失败的受辐照细胞的比例),D 为吸收剂量(Gy), $\alpha$  为线性敏感系数( $Gy^{-1}$ ), $\beta$  为二次敏感系数( $Gy^{-2}$ ),G(T)是一个修饰成分,在放射性药物治疗中取决于剂量率曲线和修复的时间常数<sup>[73]</sup>。

剂量率或组分大小的差异会引起生物反应的调节,由此产生了生物有效剂量的概念<sup>[71,74]</sup>。生物有效剂量是指在以无限低剂量率的数学极限下传递的,预计会引起某些生物效应的吸收剂量。等效剂量(equieffective dose, EQDX;单位为 Gy)与生物有效剂量一样,取决于  $\alpha/\beta$  比值,常写为  $EQDX_{\alpha/\beta}$ <sup>[75]</sup>。通常以  $X = 2 Gy$ (常用于传统分级的 XRT)作为参考剂量得到  $EQD2_{\alpha/\beta}$ ,则生物有效剂量可以表示为  $EQD0_{\alpha/\beta}$ (即 0 Gy 每分数的参考剂量,对应于比例或剂量率无限低条件下进行的放射治疗)。

由于剂量分布在空间上不均匀,肿瘤的治疗反应和正常组织的毒性可能与平均吸收剂量无关。等效均匀剂量是吸收剂量的单一值,其在均匀分布条件下可获得与非均匀分布相同的总生存分数<sup>[76-77]</sup>。等效均匀剂量已被表述为“等效均匀生物有效剂量”<sup>[77]</sup>。一些研究表明,等效均匀剂量的反应相关性优于肿瘤平均吸收剂量的反应相关性<sup>[78-80]</sup>。

**七、 $\alpha$  粒子发射体的 RPT**

高 LET 辐射的放射生物学优势包括:强电离密度可沿粒子轨迹产生难以修复的 DNA 损伤以及对剂量率和局部氧含量的依赖性弱<sup>[81]</sup>。除了高 LET 的放射生物学优势外, $\alpha$  粒子的辐射路径短(40 ~ 90  $\mu m$ ),可进行高度局限地剂量传递<sup>[82]</sup>,对于超出其辐射范围的关键器官区域,有益的正常组织将得以保留(如骨表面镭沉积时的骨髓干细胞)。其他 LET 辐射包括某些放射性核素发出的俄歇电子,但俄歇电子发射的高 LET 效应仅为纳米级,目前尚无临床意义<sup>[83]</sup>。

已用于临床试验发射  $\alpha$  粒子的放射性核素包括<sup>213</sup>Bi<sup>[84-85]</sup>、<sup>211</sup>At<sup>[86-87]</sup>、<sup>212</sup>Pb<sup>[88]</sup>、<sup>223</sup>Ra<sup>[89]</sup>、<sup>225</sup>Ac<sup>[90-91]</sup> 和<sup>227</sup>Th<sup>[92]</sup>,见表 1。这些放射性核素可以分为发射单个  $\alpha$  粒子的核素(<sup>213</sup>Bi,<sup>211</sup>At 和<sup>212</sup>Pb)和经历多次衰变发射 4 个(<sup>223</sup>Ra 和<sup>225</sup>Ac)或 5 个(<sup>227</sup>Th)  $\alpha$  粒子的核素。

$^{213}\text{Bi}$  的半衰期短 (46 min), 且没有发射  $\alpha$  粒子的子代核素, 这使其能给予相对较高的成像 (440 keV  $\gamma$  射线) 活度 (约 37 MBq)<sup>[84]</sup>。 $^{211}\text{At}$  的半衰期较长 (7.2 h), 能发射特有的 X 射线 (77~92 keV), 适用于定量成像<sup>[93]</sup>。 $^{212}\text{Pb}$  (半衰期 10.6 h) 通过发射  $\beta$  粒子衰变, 但其子代核素平均通过  $^{212}\text{Bi}$  (36%) 或  $^{212}\text{Po}$  (64%) 发射 1 个  $\alpha$  粒子<sup>[94-95]</sup>。 $^{212}\text{Pb}$  有 2 个缺点: 首先, 其子代核素  $^{208}\text{Tl}$  会发射出非常高能  $\gamma$  射线 (2.6 MeV; 36%), 使辐射防护复杂化; 其次, 大约 40% 的  $^{212}\text{Pb}$  的  $\beta$  跃迁伴随着内转换造成的核去激发化, 产生俄歇电子级联和电荷中和效应, 导致分子断裂并释放  $^{212}\text{Bi}$ <sup>[94-95]</sup>。然而,  $^{212}\text{Pb}$  的优势在于其与  $^{203}\text{Pb}$  (半衰期为 52 h) 形成诊疗配对, 用于成像 (279 keV  $\gamma$  射线) 以及患者筛选和剂量测量<sup>[96-97]</sup>。

$^{223}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$  或  $^{227}\text{Th}$  的成像在准确的活度量化方面存在挑战。与使用 MBq/kg 活度的  $^{213}\text{Bi}$  和使用 GBq 活度的  $^{177}\text{Lu}$  相比, 这些放射性核素的半衰期长并且有多个发射  $\alpha$  粒子的子代, 因此涉及这些核素的试验只能使用 kBq/kg 活度。由此, 得到的低计数图像是有噪声的。另一个挑战是确定与放射性药物分离的放射性子代核素的结果, 因为  $\alpha$  粒子衰变会产生很高的核反冲能量 (100 keV) 从而破坏化学键, 所以放射性子代可能会从母核衰变的部位转移, 就像血液中  $^{225}\text{Ac}$  衰变后, Bi 会转运到肾脏一样<sup>[98]</sup>。虽然目前的  $\gamma$  照相机无法对许多发射  $\alpha$  粒子的放射性核素进行成像, 但提高能量分辨率的扫描仪可以区分来自多个子代的成像信号<sup>[99]</sup>。

Xofigo 是首个也是迄今唯一 1 个获得美国食品和药品监督管理局批准的发射  $\alpha$  粒子的放射性药物, 用于治疗未发生内脏转移的去势抵抗性前列腺癌骨转移患者。欧洲和美国的初步研究包括成像和剂量测量, 但目前的方案中不需要这样做。低给药活度的  $^{223}\text{Ra}$  (每次治疗剂量为按照体质量 55 kBq/kg) 会产生噪声图像<sup>[100]</sup> 且骨病灶通常成像不明显, 需要进行  $^{99m}\text{Tc}$ -二膦酸盐或  $^{18}\text{F}$ -氟化物骨显像才能明确识别。部分容积效应进一步降低了病灶的对比度, 即使骨病灶的摄取稳定, 病灶质量信息的缺乏仍会导致剂量估算的准确性存在问题。

由于  $\alpha$  粒子辐射路径短, 比  $\gamma$  照相机像素尺寸小 2 个数量级, 因此  $\alpha$  粒子发射体在成像方面具有挑战性。即使发射  $\alpha$  粒子的放射性核素能够通过  $\gamma$  照相机提供生物分布数据<sup>[100]</sup>, 但剂量分布的亚体素微观不均匀性可能会产生不同的生物效应, 这些生物效应取决于药物与肿瘤细胞或正常组织结构的关联。除了具有活组织检查 (简称活检) 或手术样本的有限病例外, 目前无法获得患者体内的放射源的微分布<sup>[101]</sup>。一种可能是通过放射自显影方法从荷瘤动物的临床前研究中推断出这一信息。使用  $\alpha$  粒子 MC 编码、数字化组织学图像和放射生物学建模, 可以推导出细胞存活分数<sup>[67, 102-103]</sup>。

目前, 人们对发射  $\alpha$  粒子的 RPT 十分关注, 部分原因是一些宏观疾病患者治疗后的临床反应显著, 且这些患者通常接受过发射  $\beta$  粒子的 RPT 但临床反应有限<sup>[21-22, 104]</sup>。单独从剂量测量的角度来看,  $\alpha$  粒子的辐射范围有限 (几个细胞直径), 其最佳靶区大小预计为亚毫米级。此外, 宏观疾病中不均匀的放射性药物摄取预计会造成十分严重的不良影响。

综上所述, 发射  $\alpha$  粒子的 RPT 最适用于辅助或新辅助治疗, 特别是针对亚临床微观疾病。 $\alpha$ -RPT 治疗宏观疾病的临床效果无法预估, 可能与免疫或体外因素有关, 也可能与扩散发射的  $\alpha$  粒子的子代核素导致的吸收剂量有关。尽管我们对相关生物学机制缺乏了解, 但  $\alpha$ -RPT 的临床应用正在加速。然而, 除非经过严格的剂量测量分析, 否则将无法实现其全部潜力<sup>[105]</sup>。这是一个值得谨慎探索的领域, 因为仍有许多未知因素。

## 八、未来展望

RPT 已成为一种主要的新治疗方式, 最近批准的 Lutathera,  $^{177}\text{Lu}$ -vipivotide tetraxetan (Pluvicto; Novartis) 和 Xofigo 以及预期会随之而来的新药物都推动了 RPT 的发展。目前, 虽然需要专门的软件和技术支持以及治疗机构和患者的大量时间投入, 但临床上已经能够实现 RPT 的精确三维剂量测量。虽然现有的剂量-反应数据仍然很少, 但数据表明患者特异性剂量测量可以促进毒性最小化、疗效最大化, 进而完善 RPT。然而, 我们仍需获得更多的剂量-反应数据, 并将其继续作为未来研究的重点。构建基于肿瘤剂量的处方具有挑战性, 因为存在一些靶点表型多样或者太小而无法成像的情况。治疗大量宏观疾病的 RPT 可能是逐渐过渡的, 未来 RPT 作为联合治疗的一部分, 补充 XRT 作为辅助可能会更好地治疗这类型的疾病。RPT 也可以选择性地靶向并治疗无法成像的亚临床微观疾病。

实用剂量测量正在快速发展并跨过了早期障碍。新的成像硬件最近也被引入; 具有更高能量分辨率的固体探测技术的  $\gamma$  照相机和 SPECT 扫描仪、具有全环探测几何结构的 SPECT 扫描仪 (使全身 SPECT 扫描更快更可行) 和全身 PET 扫描仪 (允许全身动态显像、使用比目前低很多的给药活度进行可靠显像)。商业软件的进步以及促进临床应用的工具获得监管机构批准, 将为跨中心的方法标准化提供新的机会。AI 辅助的工作流程也正在开发中, 这种工作流程可能会减少剂量测量时间和工作量, 并促进标准化。

RPT 的剂量测量仍是一项正在进行中的工作。专业领域将继续改进剂量测量方法, 引入新型放射性药物, 研究联合疗法, 并阐明如患者对辐射损伤的特异性易感性、与免疫系统的相互作用和辐射的远隔效应等问题。必须继续开展剂量测量标准化、验证剂量测量及简化剂量测量过程的工作, 尤其是需要确定单时间点成像是否能提供足够的剂量测量准确度。一方面要将复杂性最小化、产出最大化; 另一方面要优化个体患者的治疗, 这两方面都需要进行考虑和协调。随着该领域的扩展, 这一点尤其重要——最近批准的  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 疗法将对患者负荷产生重要影响, 并且可能会有越来越多的放射性治疗药物可用。剂量测量不仅仅是一个学术测验, 我们需要证明其对 RPT 的临床结果有显著的影响。最终, 实现这一目标的唯一可接受的方式是通过多中心随机对照临床试验, 比较基于剂量测量的处方和基于“一刀切”活度的处方。

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

(收稿日期: 2024-05-19)