

定量测定到达人体肿瘤的药物和器官吸收的辐射剂量的SPECT方法

Galina Losilevsky, et al

到达肿瘤的药物量在肿瘤化疗中特别重要。化疗一直是基于给药量和肿瘤反应之间存在关系(剂量-反应关系)的假设,该假设认为,到达肿瘤的药物量与给药量成正比。但关于药物到达人体肿瘤的定量性资料几乎没有。SPECT所提供的定量测定资料可能会明显地改变用药安排。

标记药物投入后人体各器官中放射性的时间-浓度关系资料也很有限。现已能计算SPECT测量的标记药物累积浓度,故可将医学内照射剂量(MIRD)委员会的计算结果直接用于人体。本文将介绍用定量SPECT估计病人的到达肿瘤的药物以及 ^{99m}Tc 标记红细胞的器官吸收的辐射剂量。

一、SPECT系统的性能

我们按NEMA(美国国家电子测量协会)推荐的方法检测了SPECT系统的分辨率和均匀性。全部研究均用旋转式相机(Elsint, Apex-415)进行。检测项目包括均匀性评价、不同角度的空间位置变异、SPECT分辨率检测及Jaszczak模型测量(用于分辨率检测)。

所用ECT相机的最大灵敏度变异为0.62%,空间位置角度变异范围为0.74至0.94mm。平均中心半高宽(FWHM)为11.81mm,径向为15.35mm,切向为9.25mm。Jaszczak模型研究表明,最小铅栅分辨率为4.9mm,测得最小容积为3.59cm³,相当于半径9.5mm的圆。凡具有同等性能的SPECT系统均可用于定量测定。

二、SPECT定量测定方法

SPECT的主要特性之一是定量测定,包括体积和放射性核素绝对浓度的定量。简单易行的方法是阈值法,它用一经验阈值来区分本底和靶像素,并通过测定一系列已知体积的模型而筛选出所测体积与真实体积间相关性最佳的阈值。该法是建立在可以消除组织衰减效应的假设上。鉴于衰减的作用及

至今所设计的方法在校正其效应方面的无能,只能通过广泛的模型测试,最终通过体内/体外相关性为标准衡量阈值的用途和可靠性。

通过模型测试先找出用于临床研究的最佳阈值,然后用这一阈值,经SPECT测定计算出人体肿瘤内放射性药物浓度,并与手术取出的瘤组织标本的放射性药物浓度进行相关性检测。

SPECT采用Hanning滤波进行滤波反投影图像重建。这种滤波的表达式为:

$$F(w) = 0.5w[1 + \cos(\pi w/\pi)]$$

式中: $\pi = 3.14159$

w = 频率

n = Nyquist频率

重建后,显示层厚1像素(0.68cm)的横断、矢状及冠状断面的图象,再经数据分析找出在测得和实际体积间相关的最佳阈值。一系列测试不同阈值的模型实验表明:体积为30到3800ml时,最佳阈值为最大像素放射性活度的43%。

操作人员选定能显示肿瘤整个范围的断层层面,并在显示最佳的一幅上勾出感兴趣区(ROI),用相机自身的计算机所带程序直接计算,找出肿瘤计数最大像素,并以其百分比定出阈值。只有放射性活度大于阈值的像素被用于计算体积和浓度。对衰减效应不作任何修正。用阈值修正计算体积。为修正计数率密度,从每个Voxel(所有切片的各像素与切片厚度的乘积和)中减去阈值,然后将Voxels转换成立方厘米。在计算浓度时,从各切片ROI的全部像素中扣除阈值,并取高于阈值的像素相加,再用已知浓度模型与每个Voxel计数的比较直线回归将计数/Voxel转换成浓度单位($\mu\text{Ci/ml}$)。比较相关系数为0.97,回归方程为:

$$\text{计数/Voxel} = 1.492 \times \mu\text{Ci/ml} - 88$$

该程序需输入注射的放射性活度量,而靶器官浓度占注射的放射性活度百分比是经放射性衰变修正后计算的。

影响SPECT定量测定可靠性的因素有：①所选的滤波器和图象重建方法；②角度和线性采样；③计数量的限制；④ γ 光子的衰减和散射；⑤靶的法；⑥ γ 相机的性能。目前所用仪器的重建方式及滤波大多一样，而第3项因素是核医学所不可避免的。

近几年来，为修正衰减和散射的尝试越来越多，有的设备采用固定的衰减因子，用这种衰减修正程序所造成的误差比我们不用校正的方法引起的误差要大得多。

因为阈的概念是基于整体最大值，所以如果所感兴趣体积的活度随时间迅速变化，这一概念可能有误。另外，如所选靶内的活度分布均匀或近于均匀，用阈值法则能得到最佳结果。最大活度与最小活度之比应小于或等于2.5:1。

Mortelmans等认为，单一固定阈值不足以准确地从本底象素中区分器官象素。因为阈值与大小和对比度等因素有关，故所选的阈值必须适用于各种情况。为此，他们采用了灰阶曲线阈值选择法。用此法可获得在所选的ROI内最有效地区分背景象素和器官象素的最佳阈值。作者认为，对于体积>30ml和对比度高于2.5:1的器官，用一种阈值即可足够准确地测定体积和浓度，并用各种不同的模型值、浓度值及靶-非靶比例讨论了该方法的局限性。

有两种方法可用来获得可靠的SPECT定量测定，一是对影响定量分析的所有变量进行校正。然而，因实验对象个体差异和解剖变异，这一方法极为复杂，我们选用经验性的、实用的阈值法，并已阐明在相当范围内它可有效地测定体积和浓度，而临床中的大多数情况都不会超出这一范围。

此法简便易行，只需做一次常规的SPECT实验而不必用外放射源作衰减修正，所以可适用于任何配备有旋转探头相机的核医学部门。用Elsint相机做实验后发现43%阈值对大范围的体积和浓度均适合。不过，如所用设备或图象重建法不同，就得进行一系列如前所述的模型测试以确定对其最合适的阈值。

此法的本身存在着局限性：要精确计算人体的靶器官或疾患的体积有时是不可能的，当靶体积小于30cm³时，就可能出现误差。因为人体内疾患体积不可能准确得知，所以实际上不可能用阈值体积相关曲线去校正很小的体积。计算机X线断层(CT)不能准确测定核素分布或功能正常组织的体积，只能给出解剖或结构体积，这与核医学所显示的功能

组织或放射药物及药物的分布体积有时是不同的。

另外，此法所计算的只是浓度高于阈值的体积，不包括病变造成的“冷区”。产生误差的另一可能的原因是在大片疾患区中有小“热区”的存在，根据热区活度所设定的阈值可能高于整个病变区。对这两种区域必须分别测定。为避免这些可能引起的误差，必须先对SPECT断层像进行整体观察，然后再用自动化程序。而可疑热区或冷区则必须用手工计算。一般说来，对诸如肝病灶之类的冷区疾患不能用此法。

三、SPECT技术的体内/体外验证

用上述方法检测人体肿瘤得到极好的体内/体外相关性。用Tc-GH检测13例脑膜瘤的体内/体外相关系数为0.84。除去病灶纤维化及坏死的两例，相关系数为0.93。肺癌的相关性也很好， $r=0.92$ 。用⁵⁷Co-博莱霉素和¹⁹⁵Pt顺铂得到类似的结果。

此外，用SPECT法测定20名患者心脏Tc-RBC浓度，将其结果与用井型探头测定血样品Tc-RBC实际浓度相比较，所得相关性很好($r=0.95$, $SEE=0.18\mu\text{Ci/ml}$)。这进一步证实了SPECT法的可靠性。

我们认为，只有用体内/体外的比较而不是理论，才能作为证明核医学定量测定技术可靠性的真正标准。我们完全赞同Brooks所说的，“在医学方面，经验验证有时和理论一样好，甚至更好”。在医学史中，有充分的证据可说明这一论点。

四、进入肿瘤药物的定量测定法

在临床试验中，SPECT实验是在静脉注射标记药物后第30、120和240分钟时进行的，数据采集过程约持续20分钟。用^{99m}Tc时，需投影120次，步进角为3°；用⁵⁷Co或¹⁹⁵Pt时，投影60次，步进角为6°。采用64×64字节矩阵。注射药物后每隔30秒采一次血样共5分钟。然后在第10、20分钟及在每次SPECT实验前取血进行血液药代动力学试验。分离血浆后用井型探头测量其活度。30至480分钟间所测肿瘤中浓度(Ct)曲线下的面积称为肿瘤的累积浓度(TCC)。TCC值由下面公式所得：

$$TCC = \int_{30'}^{480'} C(t) dt$$

TCC代表实验时间内进入肿瘤的药量。

在第30分钟时测定肿瘤-血液比率(TBR)以评

价肿瘤血管通透性。TBR用下面公式计算：

$$TBR = \frac{C(t)(30')}{\int_0^{30'} C_b(t) dt}$$

式中 C_b 为血液中浓度。

肿瘤对化疗药物的吸收由以下因素所决定：肿瘤的解剖学位置、局部血供状况、毛细管渗透性、细胞外基质屏障、细胞膜特性、药物通过膜的方式及细胞结合部位等。有些肿瘤细胞可能获得某些方式将渗入肿瘤细胞的药物泵出。综合以上各因素，化疗药物必须达到以下几项目标才能有效：有良好的血供将药物输送给肿瘤、药物要穿过毛细管内皮、要通过细胞外空间扩散、要穿过肿瘤细胞膜在合适的部位起反应。为达到预期的疗效，化疗剂必须在足够的长时间内保证足够浓度，因为一种药物能为肿瘤摄取并不能保证其一定有效，但如果药物未能到达肿瘤细胞或进入肿瘤细胞的浓度不够，那当然会完全无效。

对于疾病组织学相同、并接受同种治疗的癌症患者，其治疗结果也会是截然不同的。化疗的有效性取决于很多因素，如癌症发现的早晚、癌细胞对某种药物的敏感度及使用药物剂量等。据推测，在具有敏感细胞的肿瘤中，剂量与肿瘤反应有直接关系，即所谓的剂量-反应关系。这种认识是超大剂量化疗化的基础，这种超量化疗有时造成正常敏感组织杀伤，以致需要一些极端的防范措施如骨髓移植。剂量-反应概念是以非人类研究发现癌细胞被杀死数量与使用药物剂量呈线性对数关系为基础的，而实验对象是近亲繁殖动物中生长迅速的同种肿瘤，故这种模型对人类是不合适的。对人类，即使给予可能的最大药物剂量，也只能对敏感的肿瘤的一部分有疗效。

运用SPECT技术便有可能测定进入人体肿瘤的药量。对进入药物量的实验结果表明，肺肿瘤与脑肿瘤所吸收的CO-bleomycin量不一定与对患者给予药量有关。肿瘤摄取的注射剂量百分比是可变的，即便是组织学相同的肿瘤对标记药物的生物利用率也大不相同。有时治疗无作用或作用不大是因为肿瘤所吸收的剂量太低而不能对癌细胞产生作用。造成这种先天或后天抗药性的一个重要原因是，尽管对患者使用了高剂量化疗，但进入肿瘤的“真正剂量”却很低。

从体外培养肿瘤细胞的实验中获得的大量证据

表明，化疗药物吸收的变化显著地影响药物杀死癌细胞的能力。博来霉素对用硫乙基甲烷诱变后发生的中国仓鼠卵巢细胞系肿瘤的顽固抗药性无能为力，而用多山梨酸脂80去污剂改变细胞膜的渗透性后便大大地提高了这些细胞对该药物的敏感性。

造成持续性化疗失败的原因一般是由于癌细胞的抗药性，对多种抗药细胞的实验结果表明，药物吸收和累积的减少导致了抗药性。细胞抗药性不仅表现在对所用药物上，对其它药物也可能会有所表现。多种抗药细胞有mdr基因表达旺盛，结果是细胞膜糖蛋白gp170的增加，药物进入培养细胞的量随之减少，或药物被迅速排出细胞而忽视细胞内外的浓度梯度。这两种情况均使药物的净吸收量减少。这说明：与组织学相同的其它肿瘤相比，某些肿瘤表现出体内和先天性低摄取，即便在初次用药时也是如此。

不同肿瘤对静脉注射标记博来霉素的生物利用率差异很大。尽管有关于口服药物时生物利用率差异的报道，但静脉注射药物会有显著的差别却是未曾预料的。实验表明，标记药物在血液中的浓度并不能准确地预测某一肿瘤吸收的药量，因而，血药浓度不能反映肿瘤对药物的实际吸收量，要了解进入肿瘤的药量就必须直接测定肿瘤剂量。

虽然用SPECT测定进入人体肿瘤的药量的技术刚开始在临床上使用，但其可靠性及可行性却已为广泛的模型和体内/体外相关性所证明。今后用SP-ECT法研究的课题范围包括认识和证明抗药现象并通过临床努力去改变此现象。组织培养实验证明，抗药的主要原因是肿瘤细胞将吸收药物排出。SPECT法是研究人体抗药性的理想方法，它可以作为测定肿瘤排药程度的工具，也能监测那些改变抗药性技术的效果。

Chabner指出，对人体恶性肿瘤化疗的严重局限性是由于个体间处理药物的方式不同而造成。迄今为止，“实验室可行但无法在人体上模拟的广义数学模型和复杂的药物动力学”使对不同患者分别设计合理的化疗程序变得极为复杂。用SPECT法首次有可能对肿瘤进行人类药物动力学实验，并对正在接受化疗的每一例患者作研究。今后的工作将会证明此法是否能为癌症病人提供更合理、更有针对性的疗法。目前的研究结果表明了这种可能性的存在。

五、以 ^{99m}Tc 标记RBCs为例说明辐射吸收剂量的定量测定

为了说明SPECT定量测定的可能性和潜力,我们测定了不同器官内的 ^{99m}Tc -RBCs浓度,所得数据作为MIRD辐射剂量计算的依据。之所以用RBCs,是因为与其它药物相比,不同患者的生物学分布情况也相似。尤其是,器官内浓度随时间变化甚缓。

吸收剂量计算是根据Loevinger及Eerman提出的MIRD模式:

$$\bar{D}(v \leftarrow r) = \frac{\tilde{A}_r}{m_v} \sum_i \tilde{Z}_i \Delta_i \phi_i(v \leftarrow r) \quad (1)$$

式中 \bar{D} 是放射性核素完全衰变或排出全过程的平均剂量(rad); \tilde{A}_r 是源区r中的累积活度($\mu\text{Ci} \times \text{h}$); m 是靶体积v的质量(g); Δ_i 是平衡剂量常数($\text{g} \times \text{rad}/\mu\text{Ci} \times \text{h}$); ϕ_i 是i型放射的吸收分数。用互易定理计算各向同性均匀模型,平均剂量为:

$$\bar{D}(v \leftarrow r) = \tilde{C}_r \tilde{Z}_i \Delta_i \phi_i(r \leftarrow v) \quad (1A)$$

如果源与靶体积相同,则:

$$\bar{D}(v \leftarrow v) = \tilde{C}_v \tilde{Z}_i \Delta_i \phi_i(v \leftarrow v) \quad (1B)$$

式中 \tilde{C} 为累积浓度($\mu\text{Ci} \times \text{h}/\text{g}$)。

公式1至1B用于计算辐射剂量。 ^{99m}Tc 之 Δ_i 值取自于MIRD第十号出版物。器官吸收分数值取自于第五号;穿透放射吸收分数 $\phi_i(\text{心} \leftarrow \text{心})$ 取自于第三号。 Tc-RBC 的平均生物半衰期为279小时,因而假设其有效半衰期等于 ^{99m}Tc 的物理半衰期。现以心脏吸收剂量计算模式为例说明计算方法:

$$\begin{aligned} \bar{D}(\text{心}) &= \bar{D}(\text{心} \leftarrow \text{心}) + \bar{D}(\text{心} \leftarrow \text{肝}) \\ &+ \bar{D}(\text{心} \leftarrow \text{脾}) + \bar{D}(\text{心} \leftarrow \text{肺}) \\ &+ \bar{D}(\text{心} \leftarrow \text{肾}) + \bar{D}(\text{心} \leftarrow \text{其它})。 \end{aligned}$$

用于计算 $\bar{D}(\text{心} \leftarrow \text{其它})$ 的累积活度 $\tilde{A}(\text{其它})$ 为:

$$\tilde{A}(\text{其它}) = \tilde{A}(\text{全身}) - \sum_{k=a}^n \tilde{A}_k$$

式中 $\tilde{A}(\text{全身})$ 为全身累积活度,a、b、c……n为源器官。结果,心脏剂量为:

$$\begin{aligned} \bar{D}(\text{心}) &= 64.4 + 2.71 + 0.34 + 3.28 + 0.096 + 11.81 \\ &= 82.48 \text{ mrad/mCi} \end{aligned}$$

用SPECT测得的十五名患者的 Tc-RBC 浓度及吸收剂量分别列于表1和表2。

表1 SPECT法测得人体内 ^{99m}Tc -RBCs浓度
($\mu\text{Ci}/(\text{ml} \cdot \text{mCi})$)

器官	平均值	SD	最大值	最小值	N
心	0.103	0.024	0.160	0.070	15
肝	0.049	0.015	0.070	0.034	15
脾	0.100	0.028	0.170	0.055	15
肺	0.049	0.012	0.080	0.030	14
肾	0.048	0.014	0.071	0.025	14

表2. ^{99m}Tc -RBCs辐射吸收剂量(m rad/mCi)

器官	平均值	SD	最大值	最小值
心	73.8	15.6	104	52
肝	51.1	7.6	65.3	40.5
脾	53.6	13.8	87.1	39.1
肺	35.2	5.9	47.7	25.5
肾	38.8	9.5	66.7	25.1

对一名患者测定了 ^{99m}Tc 标记的热伤红细胞 Tc-DRBC 吸收剂量,此患者脾脏体积为 698cm^3 。使用 1mCi 的 Tc-DRBC ,脾脏浓度为 $0.78\mu\text{Ci}/\text{ml}$,肝脏为 0.084 ,骨髓为 0.02 。计算所得的脾内放射性剂量为 $0.56\text{rad}/\text{mCi}$,肝为 0.063 。

用SPECT测定的器官浓度与Malamud和Atkins等所得结果相关性很好,这很可能是由于在不同物种间及同物种的不同个体间器官血液分布相同。但对那些吸收和生理机理有关故而人体和其它物种间分布不同的药物来讲,其相同性是否存在就不清楚了。同时应记住,器官浓度的快速改变可导致SPECT结果混乱。

最后,用SPECT法测出的标记RBC MIRD剂量数据与传统MIRD数据间很好的相关性说明这一方法也可用于其它放射性药物内照射剂量测定。它也许可用于对人体作辐射剂量测定,而无需从动物结果对器官浓度先作假设。

[Semin Nucl Med 1989, 19(1): 33~46]

(英文) 刘克家译,金坚、田嘉禾校