

# 放射藥物於癌症治療的應用

吳駿一

陽明大學生物醫學影像暨放射科學系助理教授

李佳哲

陽明大學生物醫學影像暨放射科學系博士

王信二

陽明大學生物醫學影像暨放射科學系教授

## 1. 背景

放射藥物治療(radiopharmaceutical therapy, RPT)的機制是利用藥物本身的生理特性將具殺傷力的放射核種攜至腫瘤處，進而造成細胞死亡，相對於傳統放射治療(radiotherapy)，放射藥物治療除了對付原發病灶外，亦可治療轉移的病灶，因其放射線是由體內發射而非體外照射，可如同化學(標靶)治療般系統性地分布至全身，但與化學(標靶)治療不同的是，具理想標靶效果的放射藥物能於產生療效的同時，不致造成嚴重的副作用，且不需等到數個月即可看到明顯療效[1]。

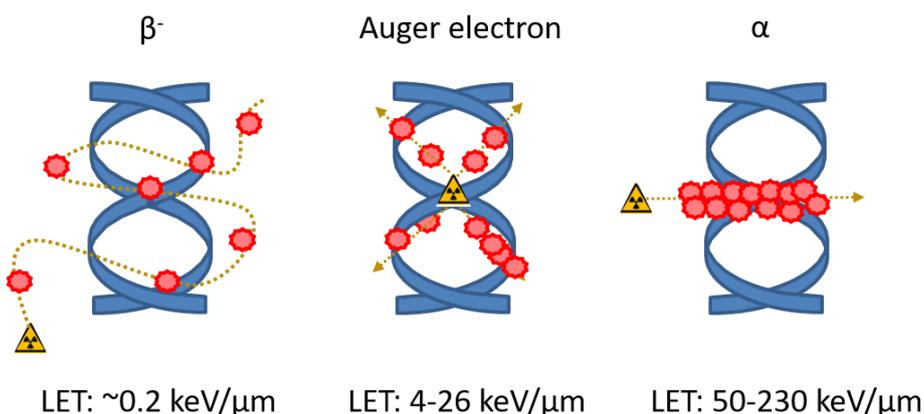
## 2. 放射核種的選擇

任何形式的輻射，無論荷電與否，只要能量被生物體吸收，就可能與 DNA 產生交互作用，而開始一連串的生物變化。若輻射直接造成 DNA 的雙股螺旋斷裂(double strand break, DSB)，稱為直接作用(direct action)；若輻射是先游離細胞內分子(特別是水)產生自由基，再進一步破壞 DNA 結構，即稱為間接作用(indirect action)。不管是直接作用或是間接作用都會破壞細胞正常轉錄(transcription)及轉譯(translation)使其無法分裂及製造蛋白質，最終導致細胞死亡。放射物理學常使用線性能量轉移(linear energy transfer, LET)描述輻射在單位距離內釋放的能量多寡(keV/ $\mu\text{m}$ )，理想的放射治療核種釋放的輻射通常具較大的線性能量轉移，於短距離內釋放能量造成 DNA 結構斷裂，可避免因細胞缺氧而造成殺傷效應不彰。

現今用於放射藥物治療的核種以釋放  $\beta^-$  粒子或  $\alpha$  粒子為主。 $\beta^-$  粒子是從原子

核內釋出的電子，在組織中射程約 1~5 mm。碘-131 是最早用於放射治療的核種，會釋放中等能量(0.606 MeV)的  $\beta^-$  粒子，碘-131 碘化鈉至今仍是治療惡性甲狀腺疾病的臨床選擇之一。釷-90 是另一常用放射治療核種，能釋放高能量的  $\beta^-$  粒子，在組織中平均射程為 5.3 mm，較碘-131 (0.8 mm) 更遠。先前釷-90 標誌抗體用於治療卵巢癌[2]，隨後亦用於血癌[3-5]，目前最為人所知的是釷-90 標誌微球 (microsphere)，用於肝腫瘤患者的肝動脈栓塞放射治療，對無法進行手術的患者，或能延長存活時間[6-8]。可惜的是，釷-90 不似碘-131 般可釋放光子( $\gamma$  射線)同步進行體外造影，達到「診治一體(therapeutics)」的效果。鐳-177 除可釋放中等能量(0.496 MeV)的  $\beta^-$  粒子外，亦可釋放適合造影的光子，可利用非侵入性造影得知放射藥物於體內的藥物動力學，是近期最受矚目的放射性核種。

至於  $\alpha$  粒子，其實就是我們熟知帶正電的氦核( $\text{He}^{2+}$ )，核內具有兩個質子和中子，帶電量及質量皆較  $\beta^-$  粒子大，其線性能量轉移約是  $\beta^-$  粒子的 400 倍，於路徑上造成的損害遠大於  $\beta^-$  粒子，1 至 20 個  $\alpha$  粒子經過細胞核即可造成細胞毒性[9]。 $\alpha$  粒子在組織中射程短(僅為 50~100  $\mu\text{m}$ )，對周邊組織傷害甚小。過去 40 年用於放射藥物治療研究的  $\alpha$  放射核種包括銾-211、鉍-212、鉛-212、鉍-213、鐳-223、銻-225 和釷-227，其中鐳-223 二氯化鐳( $^{223}\text{Ra}-\text{RaCl}_2$ , Xofigo)於 2013 年獲美國藥物食品管理署核准使用於骨轉移前列腺癌患者，迄今已有甚多合併使用 Xofigo 與其他可抗骨癌藥物的療效研究，近 10 年內有關  $\alpha$  粒子核種放射藥物治療的研究報導增加了六倍[10]。



放射核種	釋放輻射	組織穿透深度 (mm)*	半衰期
鈾-90	$\beta^-$	5.30	64.1 小時
碘-131	$\beta^-/\gamma$	0.8	8.0 天
鎰-177	$\beta^-/\gamma$	0.62	6.6 天
鉛-212	$\beta^-/\alpha$	<0.1	10.6 小時
鉍-212	$\beta^-/\alpha$	0.05	1.0 小時
鐳-223	$\alpha$	0.05-0.08	11.4 天

\*組織穿透深度指  $\alpha$  或  $\beta^-$  粒子的平均射程，未考慮  $\gamma$  射線的射程

### 3. 放射藥物的前臨床研究及臨床試驗

放射治療核種仍需要「載體」將其送至病灶，載體類型包含小分子藥物、胜肽、抗體甚至是奈米粒子。不同載體構成的放射藥物在體內的藥物動力學(吸收、分佈、代謝、排除)可能有甚大差異。小分子藥物和胜肽具有快速靶向和清除的優勢，但通常在腫瘤停留的時間較短；抗體在血液中的循環時間長，有助於提高腫瘤攝取量，但正常器官積聚可能也同時增加，造成不良反應；在奈米載體方面，使用微脂體遞送放射治療核種尚在臨床前研究階段，還未進入大規模臨床試驗；玻璃和樹脂微球攜載放射核種構成的放射藥物，可通過肝動脈給藥，用於臨床治療肝細胞癌或大腸癌的肝轉移。除進入腫瘤組織外，若放射藥物還可以進一步被腫瘤細胞內吞(internalization)進入細胞質，並停留一段時間，而正常組織仍如常清除，則可提高腫瘤與正常組織的攝取比值，並讓殺傷效果局限於腫瘤處。下文將介紹幾項利用內吞效應所發展的放射治療藥物。

### 4. 前列腺特定膜抗原(PSMA)配體

前列腺特定膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)是一個受鋅原子調控的金屬酶(zinc-containing metalloenzyme)，分子量約 100–104 kDa，超過 95% 的前列腺癌細胞表面會高度表現 PSMA，且於復發或是轉移時表現量更高 [11]。近期研究指出，許多非前列腺腫瘤細胞表面亦會高度表現 PSMA [12]。鑒於 PSMA 是一個具高專一性的腫瘤標的，第一類被開發的小分子藥物就是針對 PSMA 的抑制劑 (PSMA inhibitor)，更具體地說，是針對

N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate (NAAG) peptidase 的抑制劑，目前最有效的為尿素類似物。以  $^{68}\text{Ga}$  和  $^{177}\text{Lu}$  分別標記 PSMA 就是一個很好的例子。 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 配合 PET 造影可非侵入性地偵測、分期、甚至擬定最佳治療方式[12]，而  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 治療前列腺癌目前正在進行多醫院的三期臨床試驗，腫瘤高量攝取  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 的 30 名患者，治療 3 個月後，電腦斷層造影顯示約 40% 患者的腫瘤明顯變小[13]，其他類似藥物  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA I&T 及  $^{177}\text{Lu}$ -CTT1403 也都展現優異的臨床治療效果[12, 14]。

## 5. 抗體應用於放射免疫治療

免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 是抗體分子中的一類，常應用於免疫治療，分子量約為 150 kDa。IgG 在人體血循中有較長生理半衰期，平均約為 2~5 天(取決於不同 IgG 的結構差異)，由富含網狀內皮系統(reticuloendothelial system) 的器官如肝臟或脾臟進行代謝[15]。利用單株抗體(monoclonal antibody) 生產技術可產生對特定抗原具專一性結合能力及生物特性(biological characteristics) 的抗體作為攜載放射性核種的載體，並應用於腫瘤治療。抗體放射免疫療法最主要用於血液及淋巴等惡性腫瘤。目前有許多針對淋巴癌細胞表面抗原(例如 CD33、CD20、CD45 和 CD37 等) 的抗體經標記放射核種後，應用於臨床研究。早期常使用碘-131 進行抗體標誌，再利用碘-131 標記抗體進行其藥物動力學探討，在活體的生物分布及單光子電腦斷層造影(single photon emission computed tomography, SPECT)，並進行腫瘤治療評估[16]。患者進行骨髓移植前，常需進行全身輻射照射壓抑免疫反應，已有一些臨床試驗，例如以銩-211 替代碘-131 標記於 anti-CD45 抗體(NCT02665065)，評估以放射核種標記抗體替代全身輻射照射應用於骨髓移植前的放射性骨髓消融(bone marrow ablation) 的可行性[17]。

莫須瘤(Rituximab) 是一種 anti-CD20 抗體，目前應用於治療復發且難治的非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)。文獻報導，單獨使用 Rituximab 對濾泡性淋巴瘤的緩解率(response rates) 約為 50–70%，小 B 細胞淋巴瘤的緩解率為 15–50%。前述這些淋巴瘤雖對輻射敏感，但體外放射治療受限於對正常骨髓組織的放射毒性，既限制放射劑量也降低了療效。利用特定抗體攜載放射性核種並特異性遞送到癌細胞，可有效毒殺這類淋巴瘤細胞[18]。目前已有兩種針對 CD20 抗原的放射治療抗體，Zevalin 及 Bexxar，獲美國 FDA 許可用於治療非何杰金氏淋巴瘤。Zevalin 是將 ibritumomab 抗體經金屬螯合劑(tiuxetan) 修飾後標記

Y-90, Bexxar 則是將 tositumomab 標記 I-131。在 CD20 陽性非何杰金氏淋巴瘤復發患者的第三期臨床試驗中，接受  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab 治療的患者，總體緩解率高於接受無放射性 ibritumomab 治療的患者(緩解率分別為 80%和 56%；完全緩解率分別為 30%和 16%) [19]。

抗體放射免疫治療已可有效應用於血液及淋巴瘤治療。雖然目前也有許多針對實體腫瘤特異性抗原的抗體被開發為放射免疫治療製劑，但迄今的臨床數據尚未顯示具足夠有效性，主要原因是實體腫瘤所需的有效輻射治療劑量比血液或淋巴瘤大得多。實體腫瘤治療劑量約需達到 50–80 Gy，而某些淋巴瘤則僅需 3 Gy[20]。將抗體放射免疫療法應用於實體腫瘤治療，仍有一些障礙待克服，例如抗體要如何才能有效滲透到腫瘤組織內部，並與具特異性抗原表現的腫瘤細胞結合，這些障礙易導致腫瘤輻射吸收劑量不足；且由於抗體在體內的生理半衰期較長，常造成骨髓劑量偏高。目前有許多研究試圖改善抗體放射免疫療法應用於實體腫瘤的效果，例如加強抗體與特異性抗原的結合親和力及專一性或是利用預標靶(pre-targeting)技術。預標靶技術是先給予無放射性之鏈菌素偶聯抗體(streptavidin-conjugated antibody)，讓抗體在體內先與腫瘤細胞表面的特定抗原結合後，再給予標記放射核種的生物素(biotin)，藉由生物素具有較低分子量，且不易受放射性標記抗體的藥物動力學和腫瘤屏障影響的特性，較容易將放射核種遞送到腫瘤細胞中。目前這些方法猶處於臨床前研究階段，要進入臨床應用仍需更多臨床試驗驗證。

## 6. 結語

放射治療藥物雖有「藥物」之名，卻無「藥物」之實。一般藥物的微量，已是放射性的巨量。舉例來說，用於治療甲狀腺癌的 100 mCi 碘-131，換算成碘-131 碘化鈉重量僅約 1 微克，與化學治療藥物動輒數十或上百毫克相距甚遠，因此控制放射治療藥物的放射性分布即可有效避免副作用，毋須擔心「藥物」本身造成的不良反應。放射治療藥物應用於癌症治療需要許多不同領域專家共同合作，包括放射化學、放射生物、放射物理、腫瘤學、藥理學、劑量學及分子影像學等。雖然，成功發展一個新穎有效的放射治療藥物所面臨挑戰可能不比發展傳統化學藥物來的小，但從上述例子可瞭解放射藥物治療有別於傳統化學藥物治療，而且有其優越性，值得國內整合各領域的專家、資源及研究能量傾力發展，為腫瘤治療開創新局。

**參考文獻**

1. Gill MR, Falzone N, Du Y, Vallis KA. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol.* 2017;18:e414-e23. doi:10.1016/S1470-2045(17)30379-0.
2. Stewart JS, Hird V, Snook D, Sullivan M, Hooker G, Courtenay-Luck N, et al. Intraperitoneal radioimmunotherapy for ovarian cancer: pharmacokinetics, toxicity, and efficacy of I-131 labeled monoclonal antibodies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:405-13. doi:10.1016/0360-3016(89)90337-4.
3. Foss FM, Raubitschek A, Mulshine JL, Fleisher TA, Reynolds JC, Paik CH, et al. Phase I study of the pharmacokinetics of a radioimmunoconjugate, 90Y-T101, in patients with CD5-expressing leukemia and lymphoma. *Clin Cancer Res.* 1998;4:2691-700.
4. Waldmann TA, White JD, Carrasquillo JA, Reynolds JC, Paik CH, Gansow OA, et al. Radioimmunotherapy of interleukin-2R alpha-expressing adult T-cell leukemia with Yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood.* 1995;86:4063-75.
5. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:3793-803. doi:10.1200/JCO.1999.17.12.3793.
6. Lau WY, Ho S, Leung TW, Chan M, Ho R, Johnson PJ, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:583-92. doi:10.1016/s0360-3016(97)00818-3.
7. Maleux G, Deroose C, Laenen A, Verslype C, Heye S, Haustermans K, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of chemorefractory colorectal liver metastases: Technical results, clinical outcome and factors potentially influencing survival. *Acta Oncol.* 2016;55:486-95. doi:10.3109/0284186X.2015.1101151.
8. Popperl G, Helmberger T, Munzing W, Schmid R, Jacobs TF, Tatsch K. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005;20:200-8. doi:10.1089/cbr.2005.20.200.
9. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2010;51:311-28. doi:10.2967/jnumed.108.058651.
10. Parker C, Heidenreich A, Nilsson S, Shore N. Current approaches to incorporation

- of radium-223 in clinical practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21:37-47. doi:10.1038/s41391-017-0020-y.
11. Kratochwil C, Afshar-Oromieh A, Kopka K, Haberkorn U, Giesel FL. Current Status of Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting in Nuclear Medicine: Clinical Translation of Chelator Containing Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands Into Diagnostics and Therapy for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46:405-18. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.04.004.
  12. Chakravarty R, Siamof CM, Dash A, Cai W. Targeted alpha-therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;8:247-67.
  13. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:825-33. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
  14. Choy CJ, Ling X, Geruntho JJ, Beyer SK, Latoche JD, Langton-Webster B, et al. <sup>177</sup>Lu-Labeled Phosphoramidate-Based PSMA Inhibitors: The Effect of an Albumin Binder on Biodistribution and Therapeutic Efficacy in Prostate Tumor-Bearing Mice. *Theranostics.* 2017;7:1928-39. doi:10.7150/thno.18719.
  15. Wohlrab J. Pharmacokinetic characteristics of therapeutic antibodies. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:530-4. doi:10.1111/ddg.12648.
  16. Colcher D, Carrasquillo JA, Esteban JM, Sugarbaker P, Reynolds JC, Siler K, et al. Radiolabeled monoclonal antibody B72.3 localization in metastatic lesions of colorectal cancer patients. *Int J Rad Appl Instrum B.* 1987;14:251-62. doi:10.1016/0883-2897(87)90049-3.
  17. Orozco JJ, Back T, Kenoyer A, Balkin ER, Hamlin DK, Wilbur DS, et al. Anti-CD45 radioimmunotherapy using <sup>211</sup>At with bone marrow transplantation prolongs survival in a disseminated murine leukemia model. *Blood.* 2013;121:3759-67. doi:10.1182/blood-2012-11-467035.
  18. Waldmann T. ABCs of radioisotopes used for radioimmunotherapy: alpha- and beta-emitters. *Leuk Lymphoma.* 2003;44 Suppl 3:S107-13. doi:10.1080/10428190310001623685.
  19. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:3262-9. doi:10.1200/JCO.2002.11.017.
  20. Song H, Sgouros G. Radioimmunotherapy of solid tumors: searching for the right target. *Curr Drug Deliv.* 2011;8:26-44. doi:10.2174/156720111793663651.