

行政院原子能委員會
委託研究計畫研究報告

銻-188 / 利比多與釷-90 微球體療效評估

Evaluation of therapeutic efficacy of $^{188}\text{Re-MN-16-ET/lipiodol}$ and
 $^{90}\text{Y-microspheres}$

計畫編號：1032001INER008

受委託機關(構)：台北榮民總醫院

計畫主持人：李潤川，王信二

聯絡電話：(02)28712121 ext 3041

E-mail address：rclee@vghtpe.gov.tw

核研所聯絡人員：唐一中

報告日期：103 年 11 月 28 日

Kuo-Yi Kan^a, Chih-Ting Kao^a, I-Chung Tang^b, Tsai-Yueh Luo^b, Hsin-Ell Wang^a, Fen-Yau Li^c and Rheun-Chuan Lee^d

^a*Department of Biomedical Imaging and Radiological Sciences, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan*

^b*Institute of Nuclear Energy Research, Department of isotope application, Taoyuan, Taiwan*

^c*Department of Pathology and Laboratory Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan*

^dDepartment of Radilogy, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

目錄

中文摘要.....	1
Abstract.....	3
壹、計畫緣起與目的	5
貳、研究方法與過程	10
一、建立適合做為放射栓塞治療之動物模式	10
二、超音波診斷肝癌評估.....	10
四、治療療效評估.....	11
五、組織病理學.....	11
六、統計分析.....	12
參、主要發現與結論	13
肆、參考文獻.....	24

中文摘要

首先經肝動脈注射 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ (銻-188 利比多)於荷 N1-S1 肝腫瘤 SD 大鼠及荷 GP7TB 肝腫瘤 F-344 大鼠，於注射後 1 和 4 小時，兩種動物模式的生物分佈大約相似，均在正常肝及肝腫瘤有較高放射活性積聚，且 GP7TB 腫瘤之積聚量略高於 N1-S1 腫瘤；兩種動物的肺臟亦均有部分放射活性積聚，顯示經肝動脈注射銻-188 利比多有肝肺分流(hepatopulmonary lung shunting)顧慮，使用銻-188 利比多治療肝腫瘤之劑量上限需審慎評估。

本研究使用荷 GP7TB 肝腫瘤之 F-344 大鼠模式進行銻-188 利比多和 $^{90}\text{Y-SIR-Spheres}^{\circledR}$ (鈾-90 微球體)放射栓塞治療肝癌之療效評估，療程中使用超音波量測肝腫瘤體積變化；銻-188 利比多和鈾-90 微球體治療均具抑制腫瘤生長效果，而以鈾-90 微球體效果較為顯著。觀察治療期間各組大鼠的體重變化，除部份因肝癌轉移導致體重明顯下降外，接受銻-188 利比多和鈾-90 微球體治療之大鼠體重大都仍維持於 80% 以上。Kaplan-Meier 存活評估，顯示銻-188 利比多和鈾-90 微球體治療組之平均存活天數無顯著差異(20 vs. 25 天)，死亡原因大都為肝癌轉移至胸腔多個主要器官所致。治療 14 天後的腫瘤組織切片病理學檢驗結果，顯示兩種放射藥物均有治療肝癌之功效，以鈾-90 微

球體較為明顯。此外，在正常肝臟組織切片均發現有銻-188 利比多和鈇-90 微球體的分佈，造成部分正常組織壞死及組織纖維化出現。考量到銻-188 同位素具備造影及治療雙功能，可利用核種孳生器生產，成本較鈇-90 為低，以及利比多具可生物降解特性，若能採多次分批給藥方式，以 $^{188}\text{Re-MN-16-ET/lipiodol}$ 作為肝癌放射治療藥物，臨床應用潛力仍可樂觀看待。

Abstract

Intrahepatic arterial (i.a.) injection of ^{188}Re -MN-16ET/lipiodol (^{188}Re -lipiodol) into GP7TB hepatoma-bearing Fisher 344 (F-344) rats and into N1-S1 hepatoma-bearing SD rats showed similar biodistribution profiles. Significant radioactivity accumulation in both hepatic tumor and normal liver tissue at 1 and 4 h postinjection was observed, and GP7TB hepatoma showed slightly higher radioactivity uptake than that of NISI tumor. In addition to hepatoma, unnegligible lung retention of ^{188}Re -lipiodol due to hepato-pulmonary shunting was noticed, which may set a threshold in treating the hepatocellular carcinoma (HCC) via i.a. injection of ^{188}Re -lipiodol.

This study compared the efficacy of ^{188}Re -lipiodol and ^{90}Y -SIR-Spheres[®] (^{90}Y -MS) as a radio-embolic therapeutic for hepatoma treatment in a F-344 rat model. Retarded tumor growth after treatment, especially in the ^{90}Y -MS-treated group, was found in ultrasonic scanning. The body weight loss of most treated rats, except for that suffering severe tumor metastasis, was less than 80%. The dominating factor that induced rat death was cancer metastasis to organs (lungs, heart and diaphragms) in thoracic cavity. No significant difference between the mean survival period (20 vs. 25 days) of ^{188}Re -lipiodol- and ^{90}Y -MS-treated rats can be found in Kaplan-Meier survival evaluation. The histopathological examination of tumor sections was also carried out to display the pathology during treatment. A reduction in tumor cell fraction in both treated groups compared with that in the control was observed, especially in the ^{90}Y -MS-treated group. However, histological examination of

normal liver sections also revealed partial necrosis and fibrosis.

In conclusion, though ^{90}Y -MS exhibited better therapeutic efficacy than ^{188}Re -lipiodol, the favorable physical characteristics of Re-188, inexpensive cost (produced from a $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator), as well as the biodegradability of lipiodol, enable a fractionated protocol in applying ^{188}Re -lipiodol. The prospect of clinical employment of ^{188}Re -MN-16ET/lipiodol in hepatoma treatment is optimistic.

壹、計畫緣起與目的

衛生署歷年死因統計，惡性腫瘤為國民所有死因中第二位，其中肝癌位居男性癌症死亡率第一名，女性則位居第二名，每年約有 8 千個新增肝癌病例，並有 7 千人死於肝癌。在這之中，有近 6 成肝癌患者是因 B 型肝炎的感染，在慢性肝炎轉變成肝硬化的過程中，正常肝臟細胞的癌化進展為肝癌^[1]。倘若能在早期診斷發現，利用手術切除或是肝臟移植方式治療肝腫瘤，有較好的存活和達到治癒的目的。然而，僅約 10% 的肝癌患者能接受手術治療^[2]。無法透過手術切除患者，可接受局部射頻灼燒術(Radiofrequency ablation)方式治療較小的肝腫瘤(直徑約 2 至 4 公分)，其治療功效較傳統酒精注射方式較好，但是 5 年存活率仍有較高的癌症復發風險約 70%^[3-4]。因此，手術治療後透過全身化療或是體外放射治療降低切除病灶邊緣殘存癌細胞的存活是臨床治療惡性腫瘤常見的治療方法。靜脈注射化療藥物(如：小紅莓、紫杉醇)進行全身化療，雖有抑制腫瘤生長之功效同時亦有嚴重副作用(如：心血管毒性及骨髓抑制)，最主要因素在於治療藥物濃度累積於病灶處只占總體治療劑量的一小部份，而大部份藥物濃度分佈於正常器官占大多數，導致較低的抗癌功效於病灶處和較高的細胞毒素於正常器官以及劑量限制性毒性(dose-limiting toxicity)等因素，使得藥物治

療肝腫瘤效果有限^[5]。另一種治療肝腫瘤病灶模式，係使用體外放射線治療(external radiation therapy)，但由於肝腫瘤細胞及正常肝細胞放射敏感度差異不大，正常肝細胞在放療結束後常出現放射線引起之肝病變(radiation-induced liver disease, RILD)，因此放射線治療在肝癌治療上角色有限^[6-7]。

局部藥物釋放治療癌症之策略，可作為治療肝癌選項，提供高濃度的治療藥物於疾病區域，使治療藥物的抗癌活性增加，並減少治療藥物於正常器官的分佈，達到治療腫瘤之目的。肝腫瘤血流供應主要來自肝動脈(~70%)，而正常肝組織血液來源為肝門靜脈。利用肝腫瘤血流特性，經肝動脈注射化療栓塞藥物進行治療(transarterial chemoembolization, TACE)，能有效阻斷動脈血液供應和局部肝細胞毒性於病變處，是一種兼具治療及減少藥物副作用的治療方法；尤其是在無肝轉移和沒有血管侵犯的肝癌患者，使用 TACE 治療肝腫瘤，能增加病人 2 年的存活率。肝動脈栓塞後，由於肝臟組織缺血而引起患者發燒和腹痛機率高達 50%^[1]。其它報告指出，使用搭載藥物微球(drug-eluting bead)進行 TACE 治療肝癌，可減少藥物於正常肝臟和全身副作用以及增加局部腫瘤的控制率。近年來，臨床上已使用肝動脈栓塞治療法，合併化療藥物或放射治療核種，做為肝癌手術後的輔助治療。

選擇性體內放射療法(selective internal radiation therapy, SIRT)是將高輻射劑量釋放於病灶處殺死癌細胞，並減少鄰近於標靶區之正常組織的輻射傷害。利用 SIRT 作為治療肝癌的研究，已逐漸受到重視；其中最重要的原因在於放射性核種兼具診斷及治療之優勢。釷-90 標幟微粒體(^{90}Y -microspheres, ^{90}Y -MS)，是目前被美國食品暨藥物管理局 (Food and Drug Administration; FDA) 允許進行 SIRT 治療肝癌的放射藥物。常被使用於大腸癌肝臟轉移病灶治療或 Child-Pugh 分級 A 級中期肝癌伴隨肝硬化患者的治療^[1,8]。SIRT 治療肝癌患者前，需先使用鎝-99m 標幟聚集血清白蛋白 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - macroaggregated albumin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA) 評估患者血管分布情形 (vessel mapping)、動靜脈分流 (A-V shunting)，以避免相關副作用發生(動靜脈分流造成的放射性肺炎、釷-90 微球體滲漏到腸胃部分的動脈造成胃、十二指腸潰瘍或胰臟炎)^[9-10]。並於注射藥物後，同時觀察微球體在肝腫瘤積聚情形，俾據以計算釷-90 治療劑量。

臨床上實行 SIRT 療法後，利用 SEPCT 進行釷-90 制動輻射攝影 (bremsstrahlung radiation imaging)，以確定釷-90 SIR-Spheres[®] 於局部部位(肝臟)之積聚。然而，SPECT 模糊不清的影像品質和無法準確定量出釷-90 微球體於腫瘤的積聚量，常無法提供足夠的資訊讓醫師了解實際治療狀況^[11-13]。釷-90 衰變過程，帶有最大能量(758 keV)正子釋出

(32 positrons/second/ MBq)，適用於正子造影評估鈇-90 微球體於正常肝臟及肝腫瘤的積累量及吸收劑量之建立。2013 年 Carlier T 等人使用臨床正子造影系統，經散射光子、衰減效應等相關參數校正後，可直接將正子造影系統直接應用於鈇-90 正子造影，比較治療前經肝動脈注射 ^{99m}Tc -MAA 進行 SPECT/CT 閃爍造影和鈇-90 微球體於放射栓塞治療後，利用 SPECT/CT 進行制動輻射造影以及 PET/CT 造影於體內生物分佈研究，結果顯示鈇-90 正子造影能提供高空間解析度及低散射因子的影像品質，可清楚辨識和準確量化(只需放射活度 1 MBq/mL)放射微球體的分佈於病灶處及正常肝臟實質組織^[14]。相較於 ^{99m}Tc -MAA 和鈇-90 制動輻射於 SPECT/CT 造影受到散射光子影響，使得重組後的影像無法準確找出放射藥物活度分佈於正常肝臟與病灶位置。因此，使用 PET/CT 造影評估鈇-90 微球體放射栓塞治療肝腫瘤較 SPECT/CT 造影更能準確估算鈇-90 的輻吸收劑量於主要器官^[15]。

利比多(lipiodol)為一種碘化罌粟油，可作為藥物載體，用以攜帶化療藥物或標誌放射性同位素(^{131}I , ^{188}Re 和 ^{90}Y)，進行 SIRT 治療肝癌研究，經肝動脈注射混利比多藥物，可選擇性積聚於肝腫瘤，達到栓塞治療之目的^[16-20]。相較於其它治療核種(碘-131 和鈇-90) 銻-188 半衰期較短(17 小時)，可釋出較高能量的貝他粒子(2.12 MeV, 71.1%; 1.97 MeV, 56.6%)，並具備 10 % 伽瑪射線(155 keV)可用於核醫造影。其較

短半衰期及較低能量的伽瑪射線可減少病人家屬及臨床工作人員所接受輻射劑量。並可由鎢-188/銻-188 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$)核種產生器，取得高活度比之銻-188 核種($^{188}\text{ReO}_4^-$)，使用較為方便符合臨床需求。綜合以上各點，使用銻-188 標誌之放射栓射藥物於肝腫瘤治療具有相當優勢。

本研究計劃第一年比較鈾-111 微球體(做為 ^{90}Y -SIRspheres® 替代製劑)和 ^{188}Re -MN-16ET/lipiodol (銻-188 利比多)於荷 N1-S1 肝腫瘤之 SD 大鼠的生物分佈，經肝動脈(intrahepatic arterial, i.a.)注射後兩種藥物皆能選擇性積聚於肝腫瘤，再利用 OLINDA/EXM 軟體計算施打放射藥物後器官的輻射吸收劑量，以評估利用 SIRT 治療肝腫瘤的安全性。由於銻-188 半衰期(17 小時)較鈾-90 (64 小時)短，經肝動脈施打銻-188 利比多之肝腫瘤(假設為 300 公克)和全身有效劑量(3.65 和 0.22 mSv/MBq)，較施打 ^{90}Y -MS 者(17.2 和 0.51 mSv/MBq)為低；兩者 tumor-to-liver ratio 相近(3.20 vs. 3.35)，而鈾-90 微球體治療組的 tumor-to-lung ratio (31.33)甚高於銻-188 利比多治療組(4.40)。考量以 ^{188}Re -MN-16-ET/lipiodol 作為肝癌栓塞治療藥物甚具臨床應用潛力，第二年研究使用荷 GP7TB 肝腫瘤之 F-344 大鼠進行銻-188 利比多和鈾-90 微球體治療肝癌之療效評估。

貳、研究方法與過程

一、建立適合做為放射栓塞治療之動物模式

將 0.1 mL GP7TB 肝癌細胞懸浮液(含 5×10^7 cells/mL)接種於雄性 Fisher (F-344, 週齡 10 至 11 周, 體重約 280 克)大鼠肝葉表淺部, 14 天後腫瘤直徑大小約為 1 公分, 可用於以進行荷肝癌動物 ^{18}F -FDG PET 造影評估 GP7TB 肝腫瘤的葡萄糖代謝率、超音波量測腫瘤大小和治療肝癌療效評估等動物實驗。

二、超音波診斷肝癌評估

以 pantobarbital (40-80 mg/kg, i.p.注射)麻醉荷 GP7TB 肝腫瘤 F-344 大鼠, 利用超音波(Philips iU22 Ultrasound Machine; Philips Medical Systems, Bothell, WA)和 L17-5 探頭進行肝臟超音波掃描, 量測治療前後的腫瘤體積變化^[21]。

三、生物分佈研究

以 2% isoflurane/氧氣混合氣麻醉荷 GP7TB 肝腫瘤之 F-344 大鼠, 自肝動脈注射 ^{188}Re -MN-16ET/lipiodol (100 μCi 於 0.1 mL 利比多混合液)。藥物注射後 1 及 4 小時, 以 CO_2 犧牲實驗動物, 取出肝腫瘤及正常器官量測重量及放射活性, 計算各器官之單位攝取值(%ID/g),

可得知放射藥物在實驗動物肝腫瘤及各器官的生物分布^[22]。相同模式下，進行荷 N1-S1 肝腫瘤 SD 大鼠的銻-188 利比多放射栓塞治療，比較銻-188 利比多在兩種不同品系肝癌動物模式的體內生物分佈是否有明顯差異。

四、治療療效評估

按照 OLINDA/EXM 軟體估算施打銻-188 利比多和釷-90 微球體治療肝腫瘤之輻射吸收劑量結果(3.65 和 17.2 mSv/MBq)；兩者相差約 5 倍，做為治療肝癌劑量選擇依據。將荷 GP7TB 肝腫瘤大鼠以隨機方式分為三組：(1) 對照組 (0.3 mL 生理食鹽水, n=5)，(2) 銻-188 利比多治療組 (2.3 mCi ¹⁸⁸Re-MN-16ET 於 0.1 mL 利比多, n=7)及(3) 釷-90 微球體治療組(464 μCi ⁹⁰Y-MS 於 0.6 mL 生理食鹽水, n=4)。自肝動脈注射不同放射治療藥物後，每隔 2 至 3 天記錄體重變化，再於預設時間點使用超音波量測各組動物的肝腫瘤體積，期間並記錄各組實驗動物健康狀況、存活天數，並進行血液檢測及肝組織病理檢查，以評估比較銻-188 利比多和釷-90 微球體二者之肝癌治療療效。

五、組織病理學

藥物注射後第 14 天，分別將對照組和兩組治療組之荷肝腫瘤大鼠在充滿 CO₂ 環境進行犧牲，將主要器官肝臟取出以 PBS (pH 7.4)清

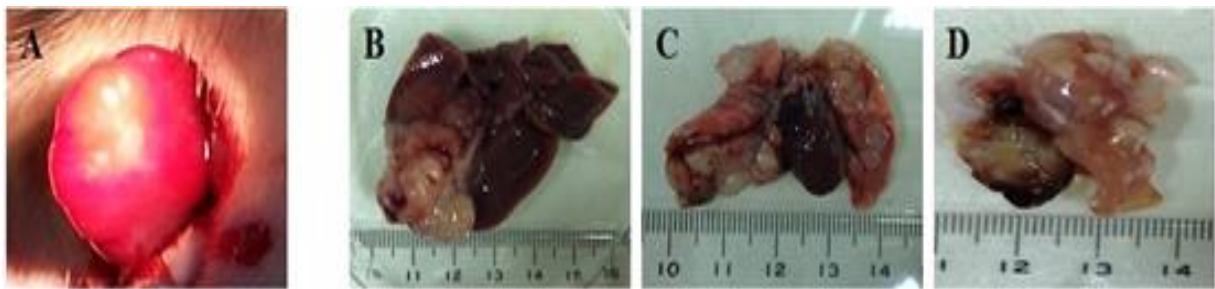
洗，並浸入於 10% 福馬林固定器官組織 1 天後，隨即以 PBS 溶液保存。組織切片的處理，先經由固定、脫水和石臘包埋後，再將組織切片，經 H&E 染色，觀察細胞形態變化，以評估銻-188 利比多和釷-90 微球體放射栓塞治療後對肝癌和正常肝組織的效應^[21-22]。

六、統計分析

實驗數據是以平均值±標準誤差值方式表示並以單因子變數分析進行各組比較。存活分析，是以 Kaplan - Meier Method 統計分析並繪製出存活曲線圖。研究中所使用的統計軟體為 IBM SPSS(版本：19 中文版)和繪圖軟體 GraphPad Prism 5。P < 0.05 則考慮具顯著意義。

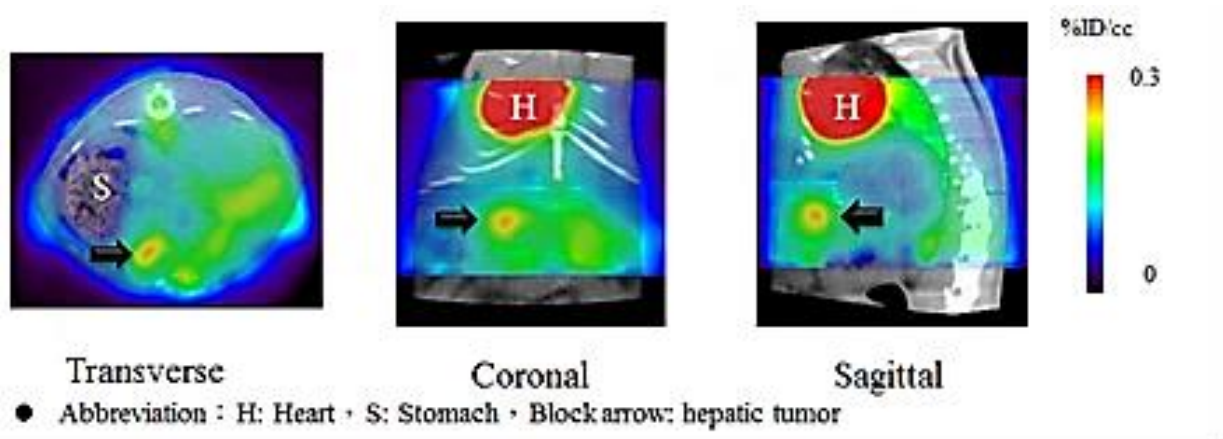
參、主要發現與結論

利用 GP7TB 肝癌細胞接種於 F-344 大鼠左肝表淺部，14 天後可成功誘發直徑約 1 公分原位肝腫瘤。於誘發肝癌後第 3 週，肝臟部位腫瘤仍穩定成長，適合做為肝腫瘤治療療效評估之動物平臺，然肺臟及皮下組織可觀察到腫瘤轉移(圖一)。與 SD 大鼠相較，F344 大鼠的肝動脈較為細小脆弱，增加經肝動脈灌注藥物的困難度，使用 10 至 12 週齡之 F-344 大鼠較為適合。

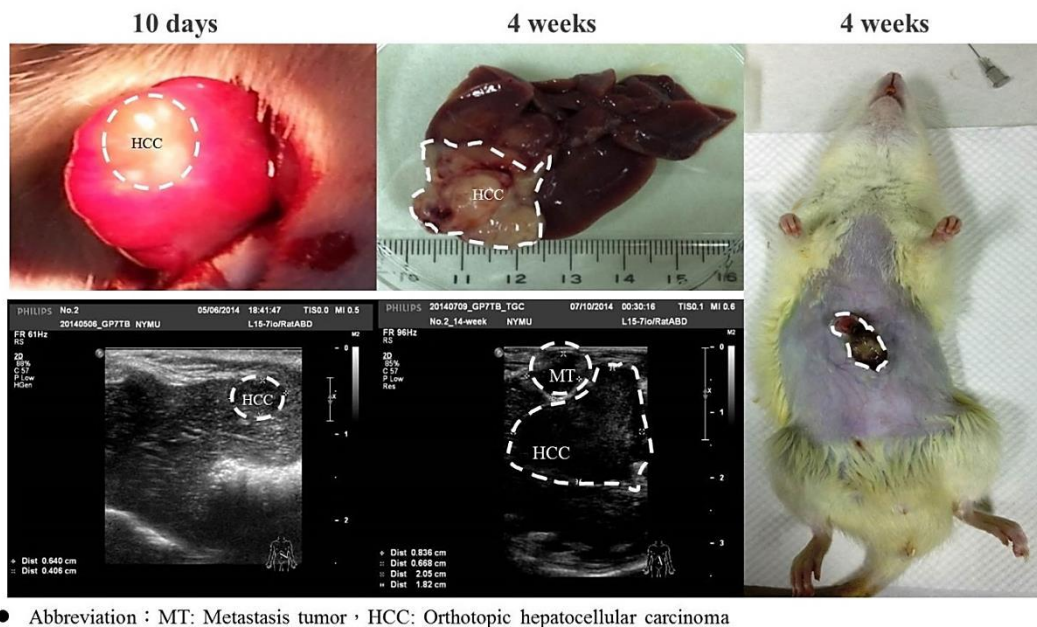


圖一、F344 大鼠成功誘發荷 GP7TB 原位肝癌。F344 大鼠於注射肝癌細胞後約 10 天誘發之原位肝腫瘤(A)。注射 GP7TB 細胞後第 3 週，肝腫瘤持續穩定成長(B)，同時部分肝癌細胞轉移至肺臟(C)及皮下組織(D)。

接種 GP7TB 肝癌細胞之 F-344 大鼠，14 天後進行 ^{18}F -FDG 正子造影，施藥後 30 分鐘至 1 小時擷取影像，腫瘤有明顯放射活度攝取(圖二)，顯示 ^{18}F -FDG PET 可做為未來進行 GP7TB 肝腫瘤放射栓塞治療之療效評估工具。透過超音波掃描荷 GP7TB 肝腫瘤大鼠，可清楚看到 GP7TB 原位肝腫瘤之病灶，同時也觀察到轉移至病灶上方的腫瘤。藉由超音波掃描量測腫瘤大小，可評估肝腫瘤 SIRT 治療療效(圖三)。



圖二、荷 GP7TB 肝腫瘤 F-344 大鼠於 ^{18}F -FDG 正子造影預後評估



圖三、超音波掃描不同時期荷 GP7TB 肝腫瘤之腹部超音波影像

銻-188 利比多自肝動脈注射於荷 GP7TB 肝腫瘤之 F344 大鼠及荷 N1-S1 肝腫瘤之 SD 大鼠的生物分佈實驗，結果顯示兩種動物模式的生物分佈大約相似(表一)，均在正常肝及肝腫瘤有較高的放射活性積聚，銻-188 利比多於 GP7TB 腫瘤之積聚量略高於 N1-S1 腫瘤。考慮到 SIRT 療法是以腫瘤/正常肝臟組織比(T/Liver ratio)及腫瘤/肺組織比(T/Lung ratio)做為評估肝臟/肺臟分流比(lung shunting fraction)的標準

[23-25]；根據銻-188 利比多於兩種不同動物模式的 T/Liver-及 T/Lung 組織比(表二)，顯示在荷 N1-S1 腫瘤動物模式於藥物注後 1 小時之 T/Liver 組織比與荷 GP7TB 腫瘤動物模式組相近(1.93 ± 0.59 vs. 1.92 ± 0.41)，而 T/Lung 組織比則高於荷 GP7TB 腫瘤動物模組約 1.75 倍；相同的情形於藥物注射後 4 小時，荷 N1-S1 腫瘤動物模式無論是 T/Liver 組織比或 T/Lung 組織比皆高於後者(3.15 ± 1.14 vs. 1.98 ± 0.29 和 5.95 ± 2.56 vs. 3.31 ± 0.62)，可能是 lipiodol 較容易被生物分解、代謝，尤其是在荷 GP7TB 肝腫瘤動物模式，其銻-188 放射活度積累較荷 N1-S1 肝腫瘤動物模式高(表一)，因此較易從原栓塞部位排除，經由血液循環系統，被富含微血管床之肺臟捕獲，而有較高的肺放射活性積聚，腫瘤/肺組織比值較低。值得注意的是，生物分佈實驗結果顯示二種動物模式的肺臟均有明顯放射活性積聚，意味著以銻-188 利比多進行肝腫瘤治療，需考慮經肝動脈注射後之肝臟/肺臟分流比問題，臨床使用釷-90 微球體治療肝腫瘤之肝肺分流不得超過 20%，為的是避免引發放射性肺炎。肺臟能承受最大輻射治療劑量為 30 Gy，以銻-188 利比多經肝動脈注射進行肝腫瘤治療之劑量上限需審慎評估^[15]。

表一、銻-188 利比多於荷 GP7TB 肝腫瘤之 F344 大鼠及荷 N1-S1 肝腫瘤之 SD 大鼠的生物分佈實驗結果

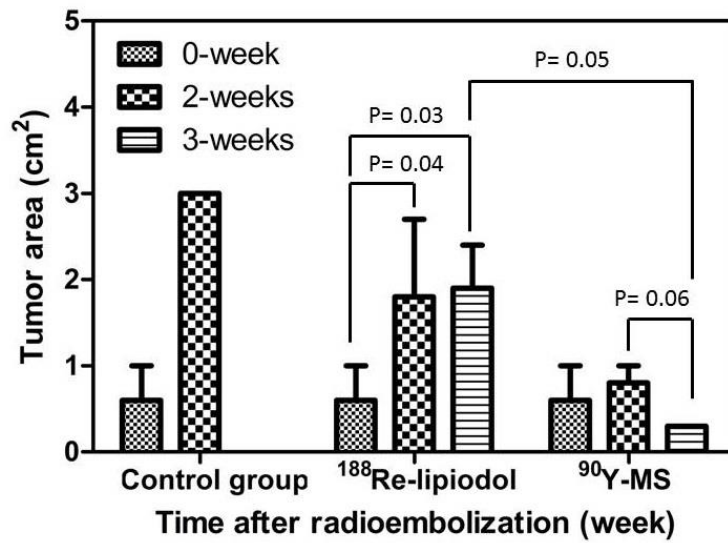
%ID/g of ¹⁸⁸ Re-MN-16ET/Lipiodol				
Organ	荷GP7TB肝腫瘤動物模式		荷N1-S1肝腫瘤動物模式	
	1h	4h	1h	4h
blood	0.21 ± 0.25	0.30 ± 0.37	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.04
heart	0.04 ± 0.03	0.05 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.05 ± 0.05
lung	1.45 ± 0.27	4.19 ± 1.79	0.51 ± 0.25	2.10 ± 1.21
spleen	0.06 ± 0.06	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.45 ± 1.15
pancreas	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.11 ± 0.26
stomach	0.05 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.06	0.25 ± 0.49
S.I.	0.04 ± 0.04	0.07 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.14 ± 0.14
L.I.	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01
kidney	0.16 ± 0.05	0.13 ± 0.04	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04
bladder	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.00	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.02
muscle	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00
bone	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Liver	7.15 ± 0.39	6.67 ± 0.69	4.38 ± 0.58	3.55 ± 1.17
tumor	13.79 ± 3.69	13.32 ± 3.32	8.58 ± 3.48	10.41 ± 2.78
Urine	0.31 ± 0.40	3.53 ± 2.41	1.15 ± 0.24	0.54 ± 0.36
faeces	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01

表二、經肝動脈注射銻-188 利比多及鉕-90 微球體(以銻-111 微球體做為造影替代製劑)後 1、4 小時之 T/Liver ratio 及 T/Lung ratio

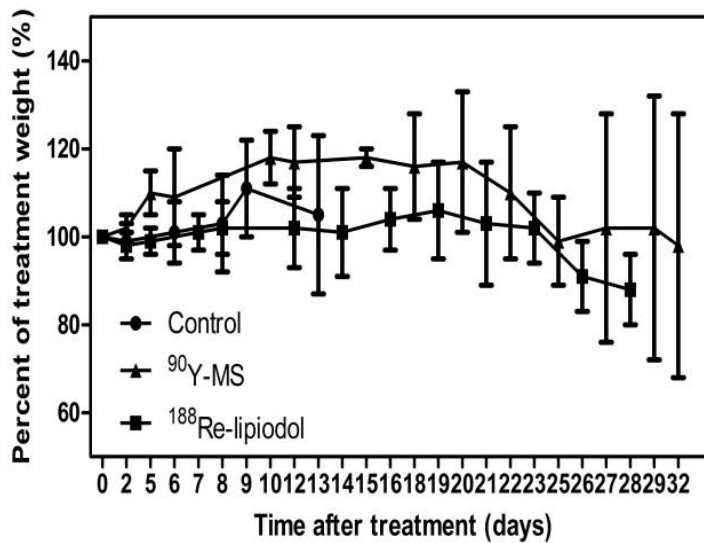
Time (hour)	¹⁸⁸ Re-MN-16ET/lipiodol				¹¹¹ In-microspheres	
	荷 N1-S1 肝腫瘤動物模式		荷 GP7TB 肝腫瘤動物模式		荷 N1-S1 肝腫瘤動物模式	
	1	4	1	4	1	4
T/Liver ratio	1.93±0.59	3.15±1.14	1.92±0.41	1.98±0.29	1.72±0.22	3.25±1.75
T/Lung ratio	17.33±1.54	5.95±2.56	9.88±4.34	3.31±0.62	21.05±1.49	31.36±4.91

比較使用銻-188 利比多和釷-90 微球體治療荷 GP7TB 肝腫瘤

F-344 大鼠的療效。自肝動脈注射放射栓塞製劑後於預定的時間點(施藥後 0 至 3 週)，利用腹部超音波量測腫瘤大小(圖五)。治療期間對照組的肝腫瘤體積呈倍數增長，4/5 老鼠於治療後 2 週內死亡，最後一隻亦於第 2 週死亡。銻-188 利比多和釷-90 微球體治療組均呈現抑制腫瘤生長之功效，尤以釷-90 微球體治療效果更為顯著($P = 0.05$ ，與銻-188 利比多比較)。經肝動脈給藥後第 2 週至第 3 週，銻-188 治療組肝腫瘤大小無明顯變化，而釷-90 微球體治療組的肝腫瘤則持續縮小。各組動物經放射栓塞治療後，除了部份老鼠因肝癌轉移至胸腔導致體重明顯下降外，其它接受銻-188 利比多和釷-90 微球體治療之肝癌大鼠體重仍維持原來的 80% 以上(圖六)。



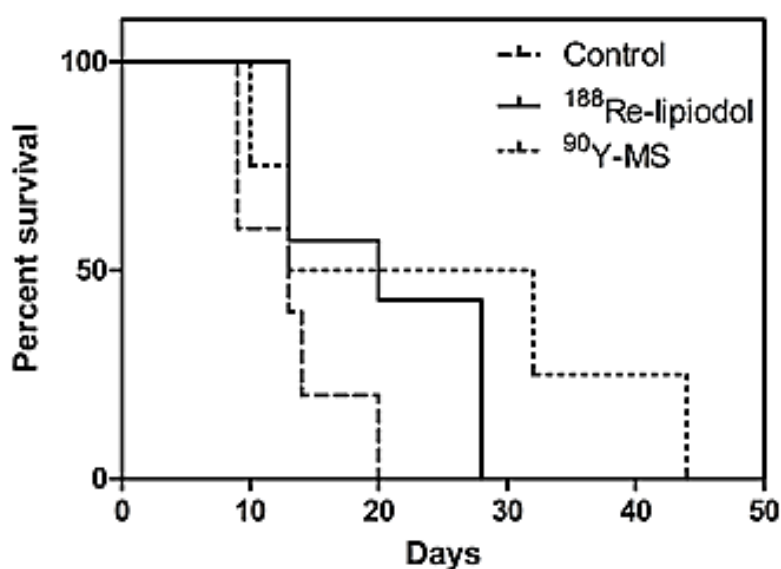
圖五、對照組、銻-188 利比多及鈷-90 微球體治療組之動物於 SIRT 治療前及治療後第 2 和第 4 週，利用腹部超音波量測腫瘤大小並繪製為腫瘤生長曲線。



圖六、GP7TB 肝腫瘤 F-344 大鼠經 SIRT 治療後之體重變化，分別為對照組、銻-188 利比多及鈷-90 微球體治療組。

Kaplan-Meier 存活評估結果(圖七和表三)顯示對照組之平均存活天數(13 天)最短，銻-188 利比多治療組的平均存活天數延長為 20 天，而鈷-90 微球體治療組的平均存活天數達 25 天。各組存活時間分析結

果(表三)，荷 GP7TB 肝癌之 F-344 大鼠接受銻-188 利比多或鈇-90 微球體治療後，平均存活天數明顯比對照組長($P = 0.065$ 和 $P=0.089$)，而鈇-90 微球體治療組，其平均存活天數又較銻-188 利比多治療組長($P = 0.105$)。此外，於治療後觀察期間，體重顯著減輕之大鼠，無論是來自對照組、銻-188 利比多和鈇-90 微球體治療組，死亡後解剖均發現有較嚴重的肝癌細胞由原位病灶轉移至肺臟、心臟、胸腔及橫格膜等部位(圖八)。觀察治療組死亡之大鼠均伴隨體重顯著減輕，其主要死因並非由於銻-188 利比多及鈇-90 微球體治療肝腫瘤療效不彰，而是癌細胞轉移至胸腔多個主要器官，致影響其運作功能(心臟衰竭和呼吸困難等因素)而導致動物死亡。



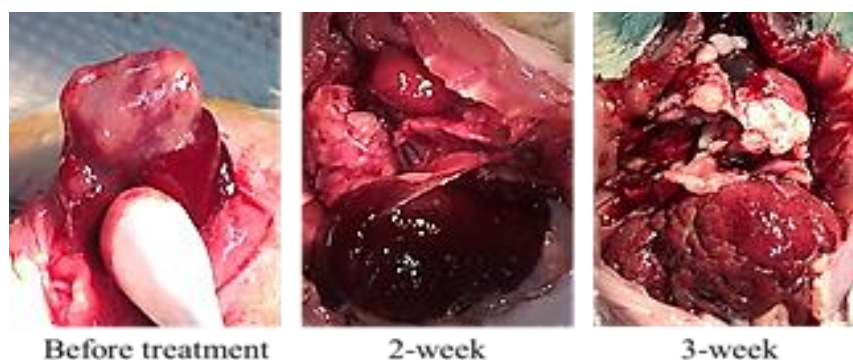
圖七、於荷 GP7TB 肝腫瘤 F-344 大鼠自肝腫瘤注射生理食鹽水、銻-188 利比多及鈇-90 微球體進行 SIRT 治療後的整體存活評估。

表三、各組存活時間的平均數與中位數

group	平均數 ^a				中位數			
	估計	標準 誤差	95% 信賴區間		估計	標準 誤差	95% 信賴區間	
			下界	上界			下界	上界
Control group	13.000	2.025	9.031	16.969	13.000	4.382	4.412	21.588
¹⁸⁸ Re-lipiodol	20.429	2.836	14.871	25.986	20.000	9.165	2.036	37.964
⁹⁰ Y-microsphere	24.750	8.056	8.961	40.539	13.000	11.000	.000	34.560
整體	19.188	2.520	14.248	24.127	13.000	1.333	10.387	15.613

a. 估計如果經過設限，則限制為最大的存活時間。

由於 GP7TB 肝癌細胞易由肝臟轉移至胸腔導致動物衰弱、死亡，不易從動物實驗的存活評估直接證明經肝動脈注射銻-188 利比多和鈇-90 微球體的放射栓塞治療療效。本研究進一步進行病理檢驗分析，透過顯微鏡觀察肝腫瘤和正常肝組織的細胞形態變化，以評估銻-188 利比多和鈇-90 微球體治療肝癌之療效。



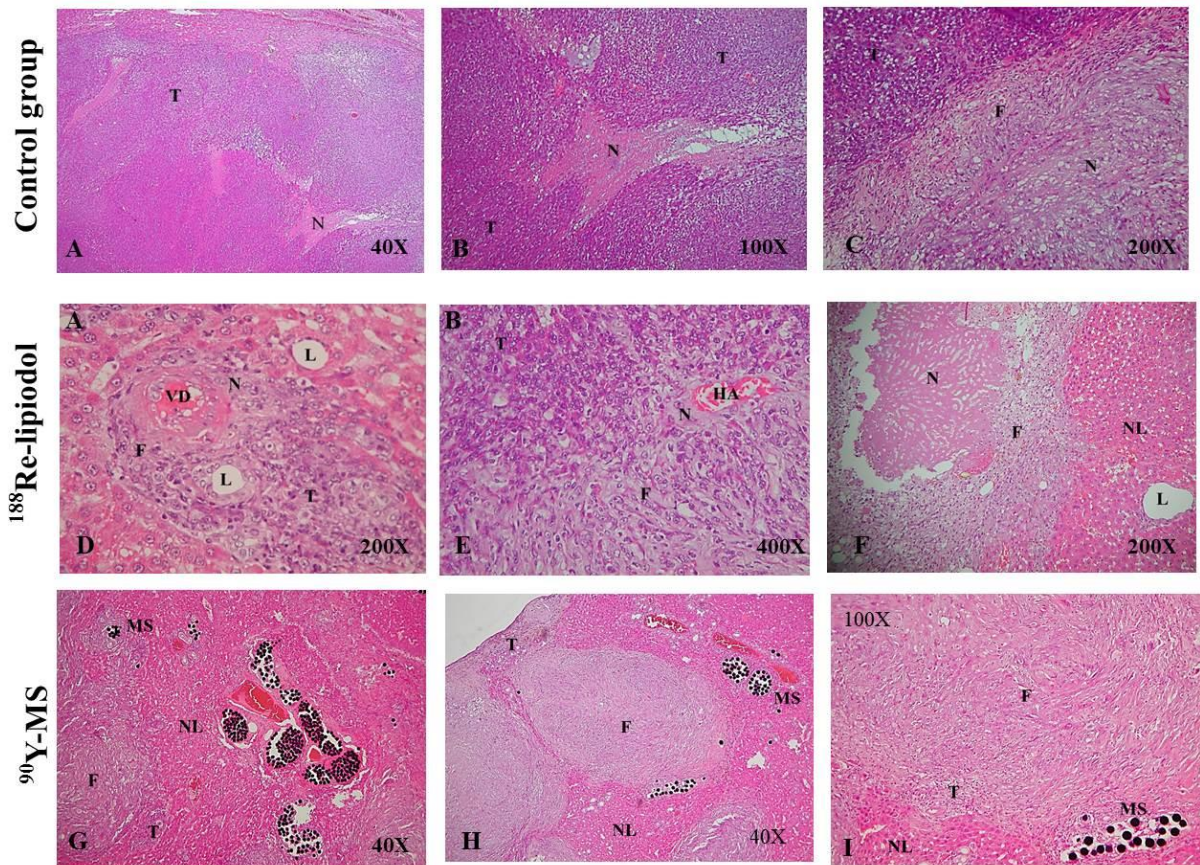
圖八、放射栓塞治療荷 GP7TB 肝腫瘤 F-344 大鼠於治療前及治療後第 2、3 週解剖死亡大鼠，發現癌細胞由原位腫瘤轉移至心臟、肺臟及橫膈膜等器官組織。

經肝動脈注射生理食鹽水、銻-188 利比多和鈇-90 微球體進行放射栓塞治療的荷 GP7TB 肝腫瘤 F-344 大鼠，14 天後犧牲，觀察各組染色後的腫瘤和肝臟組織切片，顯示對照組的腫瘤細胞有高度有絲分

裂表現和部分的壞死區域及纖維化；而銻-188 利比多和釷-90 微球體治療組之腫瘤組織切片，均可看到放射藥物分佈於病灶處周邊的動脈血管，同時有癌細胞死亡並伴隨壞死及組織纖維化形成，但仍有殘存癌細胞存活於病灶處(圖九)。圖九 F 顯示銻-188 利比多治療後 14 天，在正常肝臟的壞死區域除了有利比多的分佈，也可發現利比多被正常肝組織代謝。而釷-90 微球體治療之腫瘤切片，也發現正常肝臟組織有放射微球體的分佈，造成正常肝組織受損，導致肝組織纖維化(圖九 G)。透過估算腫瘤組織切片上殘存腫瘤細胞、壞死腫瘤細胞和組織纖維化三者之間的比例，即可比較銻-188 利比多和釷-90 微球體兩者治療肝腫瘤的功效(圖十)；對照組的病理切片組成比例，以腫瘤細胞居多(85%)、壞死細胞次之(10%)，組織纖維化最少(5%)；銻-188 利比多治療組的腫瘤切片，比例分別為腫瘤細胞(53%)、壞死細胞(23%)和組織纖維化(23%)；而釷-90 微球體治療組的腫瘤切片，分別為腫瘤細胞(35%)、壞死細胞(0%)和組織纖維化(65%)。組織切片病理檢查結果指出，銻-188 利比多和釷-90 微球體均具治療肝腫瘤功效，而以釷-90 微球體能力較佳，推測主要原因可能為釷-90 微球體 SIRT 治療屬實質性栓塞，微球體在體內不易分解，藥物能長期停留於病灶處，直至釷-90 放射活度完全釋放，且釷-90 物理半衰期(64 小時)較銻-188 (17 小時)長甚多，更能發揮長期停留的優勢，達到較佳肝癌治療效果。然而，

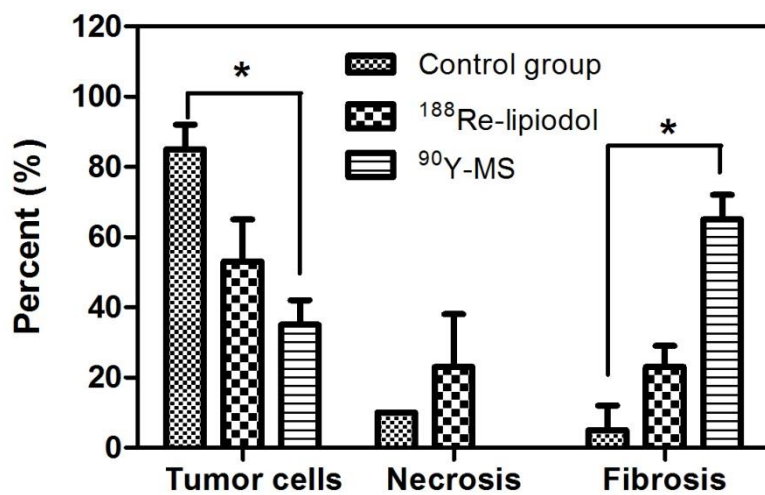
以釷-90 微球體治療肝癌，易致正常肝功能下降，也是必須考慮的因素^[15]。相較之下，銻-188 半衰期雖短，但 β 射線能量與釷-90 相近，加上使用的藥物載體利比多具可生物降解特性，以及治療 14 天後腫瘤組織切片病理檢查（圖十）所顯示殘存的腫瘤細胞比例（53%，對照組為 85%），若能利用多次分批給藥，經肝動脈注射銻-188 利比多治療肝腫瘤亦可望達到明確的治療效果。

整體而言，本研究於荷肝腫瘤大鼠進行銻-188 利比多和釷-90 微球體治療療效的比較，於治療後 14 天兩者均顯示治療的效果，尤以釷-90 微球體療效較佳。然而，考量到銻-188 利比多可由國內自行製備，利比多具可生物降解特性，銻-188 可利用核種孳生器生產，成本較釷-90 為低，加上有 10% 輻射為加馬射線（155 keV），於治療同時可利用 SPECT 造影準確評估藥物在體內的分佈與腫瘤和危急器官（肺、肝等）的輻射吸收劑量，以 $^{188}\text{Re-MN-16-ET/lipiodol}$ 作為肝癌放射治療藥物，臨床應用潛力仍可樂觀看待。



- Abbreviation : T: Tumor, N: Necrosis, F: Fibrosis, NL: Normal liver, L: Lipiodol, VD: Vascular damage, HA: Hepatic artery, MS: microsphere

圖九、治療後第 14 天，H&E 染色之腫瘤組織切片，分別為對照組(A、B 和 C)、銻-188 利比多治療組(D、E、F)和鈷-90 微球體治療組(G、H、I)



圖十、根據各組腫瘤組織切片，估算腫瘤、壞死和纖維化組織。* $P < 0.05$ ，Control vs. ⁹⁰Y-MS.

肆、参考文献

1. Salem R, Hunter RD. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:S83-8.
2. Livraghi, T., et al., Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*, 2008. 47(1): p. 82-89.
3. Szyszko, T., et al., Therapy options for treatment of hepatic malignancy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2008. 35(10): p.1824-1826.
4. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, Lawrence TS. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2000;18:2210-2218.
5. Raoul JI, Bretagne JF, Caucanas JP. Internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma, results of a French multicentre phase II trial of transarterial injection of iodine 131-labeled lipiodol. *Cancer* 1992;69:346-352.
6. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, Dornbusch T, Cortesi E. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32:1179-1186.
7. Gulec SA, Fong Y. Yttrium 90 microsphere selective internal radiation

- treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2007;142:675-82.
8. Stubbs R, Wickremesekera S. Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases. *HPB (Oxford).* 2004;6(3):133-139.
 9. Zimmermann L, Dudeck O, Schmitt J, et al. Duodenal ulcer due to yttrium microspheres used for selective internal radiation therapy of hepatocellular cancer. *Gastrointest Endosc.* Apr 2009;69(4):977-978.
 10. Leung TW, Lau WY, Ho SK, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial ⁹⁰yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Nov 1 1995;33(4):919-924.
 11. Lacoeyille F, Hindre F, Denizot B, et al. New starch-based radiotracer for lung perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Jan;37(1):146-155.
 12. Darte L, Persson BR, Soderbom L. Quality control and testing of ^{99m}Tc-macroaggregated albumin. *Nuklearmedizin.* Apr 1976;15(2):80-85.
 13. Stabin MG, Eckerman KF, Ryman JC, Williams LE. Bremsstrahlung radiation dose in yttrium-90 therapy applications. *J Nucl Med.* Aug 1994;35(8):1377-1380.
 14. Gulec SA, Siegel JA. Posttherapy radiation safety considerations in radiomicrosphere treatment with ⁹⁰Y-microspheres. *J Nucl Med.* Dec 2007;48(12):2080-2086.
 15. Tehranipour N, A AL-N, Canelo R, et al. Concordant F-18 FDG PET and Y-90 Bremsstrahlung scans depict selective delivery of

- Y-90-microspheres to liver tumors: confirmation with histopathology. Clin Nucl Med. May 2007;32(5):371-374.
16. Borbath I, Lhommel R, Bittich L, Goffette P, Annet L, Van Beers BE, Bonny MA, Pauwels S, Horsmans Y. ¹³¹I-Labelled-iodized oil for palliative treatment of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:905-910.
 17. Chen LC, Chang CH, Yu CY, Chang YJ, Wu YH, Lee WC, Yeh CH, Lee TW, Ting G. Pharmacokinetics, micro-SPECT/CT imaging and therapeutic efficacy of (¹⁸⁸Re)-DXR-liposome in C26 colon carcinoma ascites mice model. Nucl Med Biol. 2008;35:883-93.
 18. Chen MH, Chang CH, Chang YJ, Chen LC, Yu CY, Wu YH, Lee WC, Yeh CH, Lin FH, Lee TW, Yang CS, Ting G. MicroSPECT/CT imaging and pharmacokinetics of ¹⁸⁸Re-(DXR)-liposome in human colorectal adenocarcinoma-bearing mice. Anticancer Res. 2010;30:65-72.
 19. Tang IC, Luo TY, Liu SW, Chan SH, Kung HC, Peng CL, et al. Synthesis and application of ¹⁸⁸Re-MN-16ET/Lipiodol in a hepatocellular carcinoma animal model. Nucl Med Biol. 2011;38:1043-52.
 20. Stabin, M.G. and J.A. Siegel, Physical Models and Dose Factors for Use in Internal Dose Assessment. Health Physics, 2003. 85(3): p. 294-310.
 21. Chang, C.-H., et al., Comparative Dosimetric Evaluation of Nanotargeted ¹⁸⁸Re-(DXR)-Liposome for Internal Radiotherapy. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2008. 23(6): p. 749-758.
 22. Fleming CJ, Andrews JC, Wiseman GA, Gansen DN, Roberts LR.

Hepatic vein tumor thrombus as a risk factor for excessive pulmonary deposition of microspheres during TheraSphere therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. Nov 2009;20(11):1460-1463.

23. Goldberg JA, Thomson JA, McCurrach G, et al. Arteriovenous shunting in patients with colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. Mar 1991;63(3):466-468.
24. Goldberg JA, Bradnam MS, Kerr DJ, et al. Arteriovenous shunting of microspheres in patients with colorectal liver metastases: errors in assessment due to free pertechnetate, and the effect of angiotensin II. *Nucl Med Commun*. Dec 1987;8(12):1033-1046.