

行政院原子能委員會
委託研究計畫研究報告

$^{188}\text{Re-MN-16-ET/lipiodol}$ 及 $^{90}\text{Y-microspheres}$ 作為肝腫瘤
放射性治療藥物之生物特性研究及治療療效評估

計畫編號：1022001INER052

受委託機關(構)：台北榮民總醫院

計畫主持人：李潤川

聯絡電話：(02)28712121 ext 3069

E-mail address：rclee@vghtpe.gov.tw

核研所聯絡人員：唐一中

報告日期：102 年 11 月 29 日

目錄.....	I
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、 ¹¹¹ IN-MICROSPHERES 藥物製備及其特性之研究	10
二、 ¹¹¹ IN-MICROSPHERES 於正常大鼠之肺臟灌注造影及其體內穩定度之研究	10
三、建立荷 N1-S1 肝腫瘤之 SD 大鼠動物模式.....	11
四、建立經肝動脈導管連接及放射栓塞治療肝腫瘤之技術.....	11
五、 ¹¹¹ IN-MICROSPHERES 與 ¹⁸⁸ RE-MN-16ET/LIPIODOL 於荷 N1-S1 肝腫瘤大鼠之生物分布	13
六、 ¹¹¹ IN-MICROSPHERES 及 ¹⁸⁸ RE-MN-16-ET/LIPIODOL 於荷肝腫瘤大鼠之平面加馬閃爍造影	13
七、 ¹⁸⁸ RE-MN-16-ET/LIPIODOL 與 ⁹⁰ Y-SIR-SPHERE 於荷 N1S1 HEPATOMA 之 SD 大鼠輻射劑量計算.....	14
參、主要發現與結論	15
肆、參考文獻.....	26

中文摘要

研究指出經由肝動脈注射 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ ，可使銻-188 放射藥物與利比多之混合液選擇性滯留於肝腫瘤組織，達到放射性栓塞治療之功效。本研究將臨床使用於治療肝腫瘤之放射性栓塞藥物鈾-90 SIR-Sphere[®]和 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 做比較，以荷 N1-S1 肝腫瘤之大鼠為動物平台，平行比較兩種放射藥物之體內生物特性。

本研究以 $^{111}\text{In-microsphere}$ ($^{111}\text{In-MS}$) 做為鈾-90 SIR-Sphere[®] 替代製劑，放射化學純度大於 95%。 $^{111}\text{In-MS}$ 體外穩定度佳，於 37°C 的 PBS 中培養 48 小時後，放射化學純度仍高於 98%；而在胎牛血清中培養 48 小時，放射化學純度降至 80%。由正常 SD 大鼠之尾靜脈注射 $^{111}\text{In-MS}$ ，經 microSPECT/CT 平面閃爍造影圈選肺臟區域，注射 48 小時後肺臟區域仍保有 88% 放射活度，顯示 $^{111}\text{In-MS}$ 於動物體內穩定度甚高。

自肝動脈注射 $^{111}\text{In-MS}$ 及 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 於荷 N1S1 肝腫瘤之大鼠，microSPECT/CT 造影及生物分佈研究顯示，MS 和 lipiodol 皆能滯留於腫瘤，注射後 48 小時腫瘤放射活度積聚分別為 10.93 ± 2.15 和 9.40 ± 5.69 %ID/g。 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 和 $^{111}\text{In-MS}$ 之生物分佈數據，輸入 OLINDA/EXM 軟體計算體內器官吸收劑量；

估計經肝動脈注射鈇-90 SIR-Sphere[®]及 ¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol 後，
肝臟之等價劑量分別為 5.13 mSv/MBq 及 1.14 mSv/MBq，而 300 公
克重肝腫瘤之吸收劑量則為 17.2 mGy/MBq 和 3.65 mGy/MBq，顯示
¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol 如同鈇-90 SIR-Sphere[®]一般，具應用於臨床
治療肝腫瘤的潛力。

Abstract

^{188}Re -MN-16ET/lipiodol can be selectively retained in the tumor tissues post intra-hepatic arterial injection and achieve the radioembolization treatment of hepatocellular carcinoma. This study conducted the biological characterization of ^{188}Re -MN-16ET/lipiodol and compared with that of clinically used ^{90}Y -SIR-Spheres[®] in a N1S1 hepatoma-bearing SD rat model.

The ^{111}In -microspheres (^{111}In -MS, radiochemical purity >95%) was prepared as a surrogate for ^{90}Y -SIR-Spheres[®]. The in vitro stability of ^{111}In -microspheres was good in PBS. The radiochemical purity remained >95% after incubation at 37°C for 48 h. However, the radiochemical purity declined to about 80% after incubation in FBS at 37°C for 48 h. After intravenous injection of ^{111}In -MS in normal SD rat, a lung activity of 88% derived from microSPECT/CT images at 48 h postinjection indicated the good in vivo stability of ^{111}In -MS.

The microSPECT/CT imaging and biodistribution study in N1S1 hepatoma-bearing SD rats revealed that both ^{111}In -MS and ^{188}Re -MN-16ET/lipiodol could accumulate in tumor after intra-hepatic arterial injection. The results of biodistribution studies showed that the radioactivity retained in tumor after 48 h injection of ^{111}In -MS and ^{188}Re -MN-16ET/lipiodol was 10.93 ± 2.15 and 9.40 ± 5.69 %ID/g, respectively. The radiation-absorbed dose was estimated using OLINDA/EXM program based on the results of biodistribution studies

of $^{111}\text{In-MS}$ and $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$. The estimated effective doses of liver was 5.13 mSv/MBq for $^{90}\text{Y-SIR-Spheres}^{\text{®}}$ and 1.14 mSv/MBq for $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$, while the tumor absorbed dose (assuming a mass of 300 g) was 17.2 mGy/MBq and 3.65 mGy/MBq, respectively. The results suggested that $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$, as well as $^{90}\text{Y-SIR-Spheres}^{\text{®}}$, is a potential therapeutic agent for hepatocellular carcinoma.

壹、計畫緣起與目的

衛生署統計資料顯示，1975年起惡性腫瘤已連續多年為台灣人民十大死因首位，其中肝癌位居男性癌症死亡率第一名，女性則位居第二名，每年有四千多人死於肝癌，對國人健康威脅甚大。病人被診斷出肝癌時，約只有 15-20%適合接受手術切除^[1]。台灣大腸直腸癌發生率在男性及女性均排名第三。大腸直腸癌病人約 10-25% 會轉移至肝臟，肝轉移病灶可以手術切除，但五年存活率只有 25%，且僅 25%病人適合進行手術，因此病人需要其它的輔助治療，以降低術後之癌症復發，延長病人的存活時間。全身性的化療為術後常見的輔助治療方式之一，但臨床治療用藥專一性低，對肝腫瘤療效不佳，且常伴隨嚴重的副作用。局部性的治療方法，如栓塞、酒精注射或是射頻燒灼^[2,3]，雖能聚焦於肝腫瘤的治療，降低病人接受傳統化療，有全身嚴重副作用之風險，仍無法將微小病灶處之肝癌細胞完全消滅，有肝癌復發的可能。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^[4,5]。

選擇性體內放射療法(selective internal radiation therapy, SIRT)為一種新型的肝癌治療方法，近年來逐漸受到注目。正常肝組織血液來源為肝門靜脈，肝腫瘤則主要來自肝動脈(~70%)。特定放射性標幟藥物從肝動脈注射後，隨著血液抵達腫瘤位置並積聚於病灶中，因此輻射劑量主要集中於腫瘤內，可有效消滅腫瘤細胞並減少對正常組織的傷害^[6,7]。針對臨床施以 SIRT 治療病人，大部分為大腸直腸癌轉移至肝臟，或是原發性肝腫瘤但無法手術之患者，亦可能是化療後腫瘤控制不理想的患者^[8]。目前美國食品暨藥物管理局 (Food and Drug Administration ; FDA) 已通過兩種釷-90 微球體上市，分別是以樹酯作為基質的微球體 (SIR-Spheres[®] ; SIRTex Medical Limited, Sydney, Australia) ; 另一種由玻璃製成的微球體 (TheraSphere ; MDS Nordion Inc., Ontario, Canada) 。透過臨床受過相關訓練之專業醫師，將導管由股動脈插入，沿著動脈血管途徑進入，並靠近供給肝腫瘤組織之肝動脈血管分支，將釷-90 微球體注入，由血液推送至動脈末端細小分支，進而達到放射以及栓塞治療兩種並行治療目的。

SIRT 治療肝癌患者前，需先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，包括因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]。鎳-99m 標幟聚集血清白蛋白 (^{99m}Tc-labeled macroaggregated albumin; ^{99m}Tc-MAA) 為生物可分解微粒，粒徑大小約 10 微米~100 微米，與平均粒徑為 15 微米~30 微米之釷-90 SIR-Spheres[®]相仿，生理半衰期約為 14 小時^[11,12]。臨床上使用 ^{99m}Tc-MAA 作為釷-90 SIR-Spheres[®]的造影替代劑，藉此評估 SIRT 治療前，肝臟-肺臟分流或是回流至腸胃動脈的程度，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。

考慮到放射性釷-90 為純貝他放射同位素 (pure beta emitter)，直接偵測體內釷-90 SIR-Spheres[®]之分布有其困難。臨床上實行 SIRT 療法後，安排釷-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，模糊不清的影像品質常無法提供足夠的資訊讓醫師了解實際治療狀況^[13-15]。

^{99m}Tc-MAA 作為釷-90 SIR-Spheres[®]的造影替代劑，雖為篩選肝癌病人是否適合接受 SIRT 治療和估算釷-90 治療劑量之依據，然由於 ^{99m}Tc-MAA 和釷-90 SIR-Spheres[®]兩者之物理特性、生物性質及生物體內半衰期有所差異，生物分佈情形也不相同，因此發展能非侵入性且正確評估釷-90 SIR-Spheres[®]在體內積聚情況的方法甚為重要。

以診斷放射核種標幟 microsphere 作為釷-90 SIR-Spheres[®]的造影

替代劑，於放射栓塞治療肝腫瘤前對個別病患實施核醫造影，分析放射性微球體於各患者肝癌病灶處之分佈，具備下列特點：(1)高偵測靈敏度，能偵測少量放射性微球體積聚部位，使療法施行更安全。(2)能提供空間解析度較佳之影像品質，顯示出微球體在個別病患體內局部病灶分布情形供臨床醫師參考，評估栓塞放射治療之功效。(3)具準確定量能力，能據以計算個別病患給予的最適放射藥物劑量，達到最佳放射治療效果。診斷放射核種之中，以銥-111 半衰期與釷-90 相仿，適合提供作為釷-90 的核醫替代造影劑。此外，銥-111 的加馬射線能量 (171 keV, 245 keV) 與臨床上常使用的鎝-99m (140 keV) 相似，可提供良好核子醫學造影品質，較長半衰期也利於較長時間觀察藥物在體內的積聚情形。

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放射性同位素治療肝癌，自肝動脈注射後可大量栓塞於肝腫瘤病灶內。已有研究自肝動脈注射碘-131-利比多，發現大於 75% 的碘-131-利比多積聚於腫瘤中^[16]。近年來許多使用碘-131-利比多治療肝癌的臨床試驗結果顯示，碘-131-利比多療法可有效增加病人存活率。相對於碘-131，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%)，為一理想的放射治

療核種^[17,18]。銻-188 釋出之伽瑪射線(155 keV)可用於核醫造影，以評估銻-188 標幟核醫藥物於生物體內分布。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。接受碘-131 放射治療藥物的病人通常需隔離 7 天才能離院，而接受銻-188 放射治療藥物的病人可於 3 天後離院。綜上所述，銻-188-利比多於肝腫瘤治療頗具潛力。目前核研所已成功建立¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol 放射化學合成，於荷 N1-S1 肝腫瘤 SD 大鼠生物實驗結果顯示，¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol 經肝動脈注後可大量積聚於腫瘤內^[19]。美國食品藥物管理局已核可二種釷-90 標幟微粒體運用於大腸直腸癌肝臟轉移病灶治療。本計劃建立荷 N1-S1 肝腫瘤 SD 大鼠模式，比較¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol 及¹¹¹In-MS (做為釷-90 SIR-Spheres[®] 替代製劑) 兩種放射藥劑之體內生物分佈、microSPECT 造影並據以估算體內吸收劑量，評估以¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol 治療肝癌之臨床應用潛力與有效性。

貳、 研究方法與過程

一、 ^{111}In -microspheres 藥物製備及其特性之研究

將濕重 70 mg 的釷-90 微球體(約含 280 萬顆微球體)放入 2 mL 醋酸銨緩衝液(pH 5.2)中，加入 185 MBq $^{111}\text{InCl}_3$ ，震盪反應 30 min。反應終了將微球體離心(1000 g, 3 min)沉澱於試管底部，移除上清液，以生理食鹽水反覆掏洗 ^{111}In -微球體數次，直至溶液的 pH 值呈中性，測 ^{111}In -微球體放射活性計算標誌效率。將製備完成之 ^{111}In -微球體置於磷酸鹽緩衝溶液(PBS, 1 mL)及胎牛血清(FBS, 1 mL)中，於 37 °C 下靜置 1、2、4、8、24 及 48 小時後，採集樣品溶液計測放射活性，以評估藥物之體外穩定性。

二、 ^{111}In -microspheres 於正常大鼠之平面加馬閃爍造影及其體內穩定度之研究

週齡約 7 週大的正常 Sprague-Dawley 大鼠使用氣體麻醉方式，透過 isoflurane/O₂ (2%) 於造影期間進行麻醉。將老鼠四肢伸展與身體分開，並於身旁放置 1 mL ependorf 含鈾-111 微球體懸浮液 (32 μCi) 作為參考，利用紙膠帶固定於造影臺上。透過 MicroSPECT/CT (FLEX Triumph Regular FLEX X-O CT, SPECT CZT 3Head System, LabPET4 Tri-modality system, Northridge, CA, USA) 定位雷射中心對準在大白鼠前肢與胸中線交叉處，靜態二維的造影時間設定為 15 分鐘。由尾

靜脈注射 $^{111}\text{In-MS}$ (約 $377\ \mu\text{Ci}$) 後，隨即於藥物注射後的 0、1、4、24 及 48 小時進行二維平面加馬閃爍造影(2D planar imaging)。利用 Amira software (version 4.1.1)進行 microSPECT/CT 影像重組融合，並利用該軟體對圈選大鼠肺臟進行感興趣區域的圈選 ROI (region of interesting)，可得知特定正常器官之時間-放射活性變化曲線 (time-activity curve)。

三、建立荷 N1-S1 肝腫瘤之 SD 大鼠動物模式

本研究將使用 Sprague-Dawley 大白鼠，經接種 N1-S1 肝癌細胞於肝臟部位而誘發出肝腫瘤。N1-S1 肝癌細胞是利用 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 培養基，內含 5% 胎牛血清、20% 馬血清以及 1% 的 L-glutamine，置於 H_2O saturated、5% CO_2 、95% 空氣之 37°C 恆溫箱中培養。N1-S1 肝癌細胞經過體外培養至相當數目後，大約可於 1 mL 培養液中獲的 4×10^7 細胞，再用來接種誘發原位肝癌。

四、建立經肝動脈導管連接及放射栓塞治療肝腫瘤之技術

此步驟主要之目的為確認肝動脈血管位置，透過 PE-10 導管連接後，以局部注射方式，將藥物注入至分佈於腫瘤組織之血管茂盛區域，實行放射栓塞治療肝腫瘤。將大白鼠放入乙醚麻醉缸中暫時

麻醉，待大白鼠暈倒後，將之放在手術檯上利用 isoflurane 麻醉藥以吸入方式麻醉之。然後於劍突下緣，沿著腹中線剪開一傷口約兩公分大小，並使其側躺約 60° 左右，再使用滅菌棉球將肝葉空間隔出，以棉棒將肝小葉間薄膜挑起並清除；翻開小肝葉後即可發現肝動脈分支（common hepatic artery）於小網膜上（lesser omentum），且位於門靜脈後方，並與其平行，用棉棒將膜挑起，並在顯微鏡下確認肝動脈分支。並與小網膜分離開，再綁上兩條細綿線以作固定用；以下段細綿線將肝動脈下分支（胃、十二指腸）結紮上。將 PE-10 導管接上含有生理食鹽水之針筒，使 PE-10 導管充滿生理食鹽水，調整血管與線的張力使其達到平衡，再將弧型鑷子置於血管下方，並以 25 號針頭，針面朝上刺入肝動脈以取得導管入口，用顯微鏡觀察血管與血流。以鑷子夾住 PE-10 導管，並使其切口朝下以 45° 角放入肝動脈中；用顯微鏡觀察其回血正常與否，將上段導線綁上以固定 PE-10 導管與血管。立刻換上含有 ^{111}In -MS 或是 ^{188}Re -MN-16ET/lipiodol 的針筒，並將之注入肝動脈；隨後，再換回含有生理食鹽水之針筒，以生理食鹽水沖洗，將導管抽出，同時把插管入口以上段棉線結紮。最後使用 NYLON 縫線將傷口縫合，並將大白鼠置於 60 瓦燈泡下，使其盡快恢復體溫。

五、¹¹¹In-microspheres 與 ¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol 於荷 N1-S1 肝腫瘤大鼠之生物分布

以 2% isoflurane 麻醉荷 N1S1 肝腫瘤之 SD 大鼠後，自肝動脈分別注射 ¹⁸⁸Re-MN-16-ET/lipiodol (255 μCi 於 0.1 mL 利比多混合液) 或 ¹¹¹In-MS (35 μCi 於 0.3 mL 生理食鹽水中)。於藥物注射後 1、4、24、48 小時，以 CO₂ 犧牲實驗動物並摘取器官，包括血液、心臟、肺臟、脾臟、胰臟、胃、小腸、大腸、腎臟、膀胱、肌肉、股骨、肝腫瘤及整個肝臟。將取下之器官組織收集於 counting tube 中，利用 PerkinElmer 1470 WIZARD Gamma Counter 量測肝腫瘤和各器官之放射活性及重量，經衰減校正至注射時間後，並表示為各器官之單位攝取值(%ID/g)，可得知 ¹⁸⁸Re-MN-16-ET/lipiodol 及 ¹¹¹In-MS 經肝動脈注射後，於實驗動物肝腫瘤及各器官之放射活性分布。

六、¹¹¹In-microspheres 及 ¹⁸⁸Re-MN-16-ET/lipiodol 於荷肝腫瘤大鼠之平面加馬閃爍造影

於荷 N1-S1 肝腫瘤之大鼠，分別由肝動脈注射 ¹¹¹In-MS (約 315 μCi 於 0.3 mL 生理食鹽水) 或 ¹⁸⁸Re-MN-16-ET/lipiodol (250 μCi 於 0.1 mL 利比多混合液)。於藥物注後 1、4、24 及 48 小時，將老鼠固定於造影平臺上進行 microSPECT/CT 造影，觀察放射藥物於體內之滯

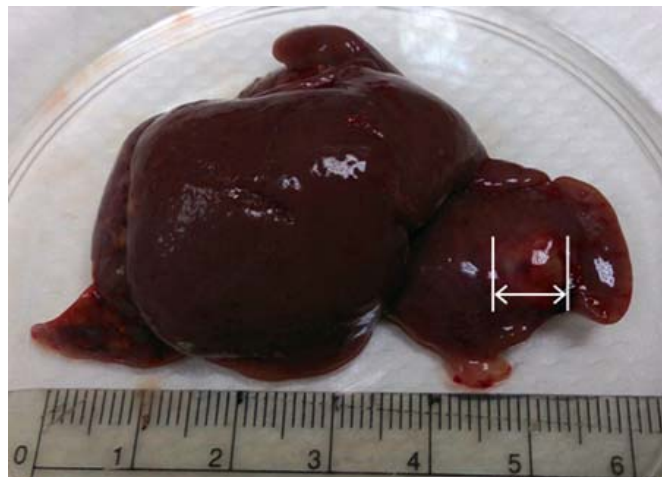
留情形。造影結束後，將老鼠以 CO₂ 方式犧牲，剖開腹部，完整取出荷 N1-S1 肝腫瘤之肝臟組織，隨即置入細胞培養皿內進行 microSPECT/CT 造影，實際觀察兩種不同放射藥物經由肝動脈注射後，於整個肝葉的分佈。

七、¹⁸⁸Re-MN-16-ET/lipiodol 與 ⁹⁰Y-SIR-Sphere 於荷 N1S1 hepatoma 之 SD 大鼠輻射劑量計算

利用生物分布實驗所得 ¹⁸⁸Re-MN-16-ET 與 ¹¹¹In-MS 於實驗動物肝腫瘤及各器官放射活性分布數據 (in %ID/g)，再根據 ICRP23 報告參考人作為模擬計算之假體，將不同時間點之動物各器官的注射劑量轉換為成人各器官組織之注射活度 (%ID；injected dose → %IA；injected activity)，以 OLINDA/EXM 商業軟體計算經動脈注射每單位活度 ¹⁸⁸Re-MN-16-ET/lipiodol 與 ⁹⁰Y-SIR-Sphere 對肝腫瘤及各器官造成之輻射劑量。由輻射劑量計算結果，選定二者對肝腫瘤之適當活度，並據以對荷 N1S1 肝腫瘤 SD 大鼠作體內同位素放射治療 [20,21]。

參、 主要發現與結論

於肝組織注射 N1-S1 肝癌細胞，10 天後可成功誘發原位肝腫瘤，腫瘤大小約 1 公分(圖一)。



圖一、注射 N1S1 肝癌細胞後約 10 天誘發之原位肝腫瘤。

^{111}In -MS 標誌效率約 80%，經離心純化後產物放射化學純度大於 95%。 ^{111}In -MS 在 PBS 中(37 °C)培養 48 小時後，放射化學純度仍高於 95%，穩定度極佳(圖二)； ^{111}In -MS 在胎牛血清中之穩定度略遜，於 37 °C 培養 8 小時後放射化學純度仍大於 90%，但隨著培養時間加長，放射化學純度會稍降，48 小時後降至約 80%。由於血清內含各種蛋白質如運鐵蛋白(transferring)、調理素(opsonin)或酵素等，可能藉由螯合促使放射性金屬離子由微球體釋出。

正常之 Sprague-Dawley 大鼠由尾靜脈注射 ^{111}In -MS (約 377 μCi) 後 1、4、24 及 48 小時實施平面閃爍造影(圖三 A)。造影結果顯示

$^{111}\text{In-MS}$ 經藥物注射後幾乎完全栓塞於肺臟微血管床，除肺部外，身體其它器官積聚之放射活性甚低。由影像圈選大鼠左右肺葉為 ROI，可得大鼠肺部的放射活性-時間曲線(圖三 B)。本研究製備之 $^{111}\text{In-MS}$ 在注射後 1、4、24 及 48 小時的肺部放射活性仍有 99、97、96 及 88%，顯示體內穩定度甚佳，且與體外穩定度測試結果一致。

荷肝腫瘤大鼠經肝動脈注射 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ ，各器官於不同時間積聚之放射活性如表一所示。多數 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 栓塞於肝腫瘤(腫瘤放射活性積聚於 1、4、24 及 48 小時分別為 $8.58 \pm 3.48 \% \text{ID/g}$ 、 $10.41 \pm 2.78 \% \text{ID/g}$ 、 $10.4172 \pm 1.45 \% \text{ID/g}$ 及 $9.40 \pm 5.69 \% \text{ID/g}$)及正常肝組織的小動脈內，造成局部大量的放射活性積聚；除肝臟與肝腫瘤有高放射活性積聚外，肺臟為另一放射活性積聚器官，此結果與文獻報導(腫瘤放射活性積聚於 1、24 及 48 小時分別為 $11.55 \pm 1.44 \% \text{ID/g}$ 、 $13.16 \pm 1.46 \% \text{ID/g}$ 及 $10.67 \pm 0.95 \% \text{ID/g}$)相似^[19]。由於肝腫瘤血管生長快速，腫瘤血管在型態學及功能性上與一般正常血管不同，造成動靜脈分流(arteriovenous shunt)現象明顯^[22~24]，經肝動脈注射 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 後，部份放射性藥物會因動靜脈分流而沖刷入靜脈血管網絡中，最後栓塞於肺部細小血管床，造成肝臟-肺臟分流(liver to lung shunting)現象；此外於尿液及糞便皆可發

現少量放射活性，顯示由原積聚器官代謝分解後釋出之放射性代謝物，部分經由泌尿系統排出，部分則由膽汁進入小腸，最後經糞便排出。microSPECT 造影結果(圖四)與生物分佈相符，肝動脈給藥後 48 小時，大部份的放射活性仍積聚於肝腫瘤中，其餘正常組織累積之放射活性甚少。¹¹¹In-MS 經肝動脈注射後，會栓塞在肝腫瘤及正常肝組織的微血管，其放射活性分布大致與 ¹⁸⁸Re-MN-16ET/lipiodol 相似，主要累積於肝腫瘤及正常肝組織，其他組織則積聚較少。腫瘤放射活性於注射後 1、4、24 及 48 小時分別為 7.74±3.25 %ID/g、10.13±6.41 %ID/g 及 10.84±2.82 %ID/g 及 10.93±2.15 %ID/g (表二)。由於肝動脈供應部份腹部器官(胃、十二指腸等)的血液，透過肝動脈注射顆粒型藥物後可能會由側枝循環迴流至胃部^[9]，導致較高的放射活性積聚。腎臟積聚放射活性隨時間緩慢上升，意味著 ¹¹¹In-MS 由原積聚器官代謝分解後釋出之放射性代謝物，主要經由泌尿系統排出，與先前體內穩定性測試結果相符。骨骼則是另一個隨時間而放射活性微量上升的器官，推測主要原因為銥-111 是三價金屬離子，具趨骨特性，從微球體上脫落的銥-111 可能與血液中蛋白質結合後由腎臟排出體外，少部份則吸附於骨骼。MicroSPECT/CT 造影顯示自肝動脈注射 ¹¹¹In-MS 後，48 小時內放射藥物主要積聚於肝腫瘤及

部份正常肝組織(圖五 A)。之後犧牲老鼠，從腹部取出含肝腫瘤之完整肝葉(圖五 B)，體外造影顯示 $^{111}\text{In-MS}$ 確實積聚於肝腫瘤及週邊正常肝組織(圖五 C)，與體內生物分佈結果相符。

臨床上評估選擇性體內放射療法(selective internal radiation therapy, SIRT)可行性的主要考慮因素為腫瘤/正常組織比(T/N ratio)及肝臟/肺臟分流比(lung shunting fraction);兩組放射藥物之生物分佈結果(表三)顯示，施予 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 後，1、4、24 及 48 小時之腫瘤/正常肝組織比(T/Liver ratio)與施予 $^{111}\text{In-MS}$ 者相似(1 小時： 1.93 ± 0.59 vs. 1.72 ± 0.22 ；4 小時： 3.15 ± 1.14 vs. 3.25 ± 1.75 ；24 小時： 6.83 ± 6.17 vs. 6.14 ± 0.93 ；48 小時： 6.43 ± 3.35 vs. 4.04 ± 1.5)，而腫瘤/肺組織比(T/Lung ratio)則低於施予 $^{111}\text{In-MS}$ 者，可能是 lipiodol 較樹脂類(resin)微球體易於被生物分解、代謝，因此較易從原栓塞部位排除，一旦進入血液循環系統，則被富含微血管床之肺臟捕獲，因此有較高的肺放射活性積聚，腫瘤/肺組織比值較低。

將 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 與 $^{111}\text{In-MS}$ (做為 $^{90}\text{Y-SIR-Sphere}^{\text{®}}$ 代替製劑)經由肝腫瘤栓塞方式治療荷 N1-S1 肝腫瘤大鼠之體內生物分佈實驗結果，依據 ICRP 23 報告套入公式，將收集到的各組織器官攝取量(in %ID/g)轉換為 73 公斤參考人之器官組織攝取量(in %IA)；

計算結果輸入 OLINDA/EXM 程式，可估算經肝動脈注射

$^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 與 $^{90}\text{Y-SIR-Sphere}^{\text{®}}$ 後，肝腫瘤及其它正常組織之有效劑量(effective dose) (表四)^[20,21]。放射性栓塞治療原位肝腫瘤，其輻射吸收劑量之危急器官(critical organs)，除主要來源器官腫瘤及正常肝組織外，肺臟亦是需被考慮的器官之一。

施打 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 後身體各正常器官之吸收劑量最高者為肝臟(1.14 mSv/mBq)、其次為肺臟(0.83 mSv/mBq)；而施打 $^{111}\text{In-MS}$ 後，再換算為 $^{90}\text{Y-SIR-Spheres}^{\text{®}}$ ，各器官之吸收劑量最高者亦為肝臟(5.13 mSv/mBq)，其次為肺臟(0.55 mSv/mBq)，二種藥物具相似之分佈趨勢。此外，由於腎臟(2.78 mSv/mBq)為代謝放射性微球體之主要器官，因此比其它正常組織有較高之吸收劑量。估計使用 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 治療肝腫瘤，若腫瘤重量在 1~500 公克，其吸收劑量約在 914 至 2.2 mGy/MBq 之間；而使用 $^{90}\text{Y-SIR-Spheres}^{\text{®}}$ 治療肝腫瘤，則吸收劑量介於 4100~10.4mGy/MBq。考慮到臨床使用 SIRT 治療病人之可行性，計算腫瘤/正常組織比(T/N ratio)及肝臟/肺臟分流比(lung shunting fraction)如表五所示，估算結果與前面經由生物分佈求得之 T/Liver ratio 與 T/Lung ratio 相符。

使用 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 經肝動脈注射治療肝腫瘤，由於

lipiodol 可能經由血循環路徑而積聚肺臟，除正常肝組織外，肺臟為治療時需特別顧慮之器官。使用 $^{90}\text{Y-SIR-Sphere}^{\text{®}}$ (本研究以 $^{111}\text{In-MS}$ 替代)治療原位肝腫瘤，由於釷-90 物理半衰期較長，對正常肝組織之輻射吸收劑量較施打 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 者為高，而肺臟受到釷-90 微球體之輻射吸收劑量則較低。放射性金屬標幟微球體之代謝產物主要經由腎臟排出，腎臟積聚放射活性隨時間而上升，使用釷-90 微球體治療肝腫瘤時，需注意腎臟劑量。整體而言，利用 $^{188}\text{Re-MN-16ET/lipiodol}$ 治療肝腫瘤之全身有效劑量(0.22 mSv/MBq) 低於以 $^{90}\text{Y-SIR-Sphere}^{\text{®}}$ 治療者(0.51 mSv/MBq)； $^{90}\text{Y-SIR-Spheres}^{\text{®}}$ 經肝動脈注射栓塞治療肝腫瘤為實質性栓塞，微球體在體內不易分解；而 $^{188}\text{Re-MN-16-ET/lipiodol}$ 使用之 lipiodol 具生物降解特性，對於正常肝功能影響為暫時性。此外，釷-188 核種的物理特性，例如半衰期 17 小時、最大貝它能量為 2.1Mev、平均射程為 3.8 mm (最大射程為 11 mm)、有 10%輻射為加馬射線(155-keV)等，加上可利用核種孳生器生產，成本較釷-90 為低，以 $^{188}\text{Re-MN-16-ET/lipiodo}$ 作為栓塞藥物治療肝癌，應甚具臨床應用潛力。

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 ^{90}Y -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. ^{131}I -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 $(^{188}\text{Re})\text{-DXR-liposome}$ 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 $^{188}\text{Re}-(\text{DXR})\text{-liposome}$ 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 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 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 ^{188}Re -(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.