

# 治療去勢抗性攝護腺癌骨轉移的新利器：鐳-223

◎嘉義長庚核子醫學科主任／高雄長庚核子醫學科主治醫師 黃柏濤

**攝** 護腺癌就是前列腺癌，此種癌症特別容易產生骨轉移。當骨骼被癌細胞侵蝕到一定程度，容易發生病理性骨折。此外，荷爾蒙治療本身也會造成骨質疏鬆，加上罹患攝護腺癌的患者，大多年紀較大，更容易有骨質疏鬆的問題。癌細胞的生長與轉移，需要男性荷爾蒙（也就是睪固酮）的刺激。體內的男性荷爾蒙主要由睪丸製造，另外有少部分由腎上腺製造。如果能夠降低體內男性荷爾蒙的濃度，到達趨近於零，攝護腺癌細胞就無法獲得生長訊號，癌細胞就會死亡。荷爾蒙治療的原理，就是運用各種方式降低體內男性荷爾蒙濃度，達到抑制癌細胞的目的。然而有些癌細胞不須男性荷爾蒙的刺激，也會自行產生男性荷爾蒙，因此，即使體內男性荷爾蒙濃度已經降到很低，癌症仍然不受抑制，這就是荷爾蒙抗性的由來。對於這種癌症，需要採用其他方式，如化療或新一代荷爾蒙藥物，才有效果。傳統荷爾蒙治療平均1年多就會出現抗藥性，抽血可以發現男性荷爾蒙濃度雖然很低，但攝護腺特異性抗原（Prostatic Specific Antigen, PSA）數值持續升高，或是影像檢查發現新的病

灶。過去一旦傳統荷爾蒙發生抗性，化療就是唯一的治療選項，當化療也失去效用後，就沒有其他可靠的治療方式。但是近年來有許多新興的藥物陸續上市，可以在化療失敗後接續使用，也可以在化療之前就開始使用，讓沒有體力接受化療的患者，也有繼續治療的機會。目前使用上較方便的，是兩種新一代口服男性荷爾蒙抑制劑：abiraterone 與 enzalutamide，分別於2011及2012年，由美國食品藥物管理署（FDA）核准使用，平均可延長4~5個月存活時間。二者在台灣已經上市，在轉移性攝護腺癌化療無效後，向健保專案申請使用。但是，若在化療之前就要使用的話，健保目前仍不給付。另一個治療新選擇則是鐳-223，也是本文將介紹的重點。

鐳（Ra-226）為鹼土族金屬，原子序數88，具放射性，為鐳家族中最穩定的同位素，半衰期1600年。鐳的發現，開啟了自然界元素具有所謂「放射活性（radioactivity）」的知識，因為這樣的發現，居禮夫婦與另一位物理學家亨利貝克在1903年共同獲得諾貝爾獎，世人為了紀念他們的成就，將放

射性活度的單位以他們命名。鐳-223 (Ra-223) 是鐳的同位素，有 88 個質子，135 個中子，同樣具有放射性，但是半衰期短得多，只有 11.43 天。主要經過釋放 4 個阿法粒子與兩個貝塔粒子衰變，還有極少量的加馬射線。進到人體後會與鈣離子有非常類似的代謝途徑。其實核子醫學放射性藥物用來治療骨骼轉移並非新鮮事，舊一代的藥物，如大家熟悉的銻-89 (Strontium 89)，都是與鈣很類似的元素，在人體內會附著到成骨細胞製造出的骨質上，完成骨質的鈣化作用，也因此，這類藥物針對成骨細胞骨轉移才能有比較顯著的治療效果。

鐳-223 到底有甚麼特別，而值得我們今天在此花時間認識它呢？我們先與舊的藥物銻-89 做個比較。一、鐳-223 釋放阿法粒子可以破壞去氧核醣核酸的雙股螺旋，比釋放貝塔粒子的銻-89，對癌細胞更具殺傷力。二、鐳-223 穿透能力差，比穿透力強的銻-89，鐳-223 比較不會造成骨髓抑制的副作用。綜合以上，鐳-223 因為阿法粒子的特性，短距離內更高能量的轉移，對標的器官具有更大的殺傷力，但因為影響距離極短，並且藥物高比例集中在骨表面，對於周遭的正常骨髓組織卻更安全。更勝前者的是，鐳-223 在大型的臨床試驗 ALSMPCA 中被證實了可以提高病人整體的存活率，這是早期核子醫學治療骨疼痛藥物從來沒有過的成果。被攝護腺癌轉移的骨骼在顯微

鏡下可看見腫瘤細胞的周圍會引發成骨細胞活性製造出鈣化的骨骼，而鐳-223 特別會分布在這樣的區域，比正常的骨骼更加顯著，因此同理可見，就在旁邊的攝護腺癌細胞就會被鐳-223 的放射活性破壞而死亡。也就是因為骨髓傷害少，在大型的臨床試驗與對照組比較，鐳-223 很少造成嚴重的骨髓抑制，比預期中輕微許多，幾乎是跌破所有專家眼鏡。美國食藥署在 2013 年 5 月通過了使用鐳-223 (商品名：鐳治骨 Xofigo) 治療去勢抗性攝護腺癌且尚未有臟器轉移的骨轉移，台灣衛生福利部食品藥物管理署亦於 2015 年 06 月核准鐳治骨藥物許可證，這個治療已經進入臨床使用的階段 (去勢抗性攝護腺癌是指攝護腺癌不再對降低睪酮素的藥物或手術治療有反應)。接下來介紹藥物的劑量計算、使用條件、藥物注射方式及進入人體後的生理分布以及輻射防護該怎麼做。

根據 ALSMPCA，目前建議劑量為每公斤體重給予 50 kBq 的放射活性，完整的療程為每隔 4 週給予，共 6 劑注射。鐳-223 藥物皆須在國外特別訂製後運送來台，台灣目前雖然已經核可使用，但是沒有健保給付，目前尚未有針對注射 Xofigo 超過 6 劑的安全性與療效進行的相關研究。藥物經由靜脈注射，緩慢地在 1 分鐘注射完。Xofigo 注射前及注射後，必須以等滲透壓的氯化鈉 9 mg/mL (0.9%) 注射用溶液沖洗靜脈輸注管路或導管。雖然嚴重的骨

髓抑制並不常見，但是輕微程度的血小板低下也非少見，因此病人還是需要足夠的骨髓功能，避免發生無法恢復的骨髓功能。其他較常見的副作用為腹瀉、噁心、嘔吐等；較少見的副作用為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、全血球減少症、注射部位反應，如：皮膚發紅、疼痛和腫脹。若在接受鐳治療的過程中，發生任何上述或不包含於上述的副作用，需立即告知醫療人員，因為這些不適症狀，可能是藥物副作用，也可能是疾病本身造成，應與醫師充分討論。目前尚未有單獨執行 Xofigo 對肝功能不全病人的試驗，由於鐳 -223 非經由肝臟代謝，也不是藉由膽汁排除，因此肝功能不全不太可能會影響氯化鐳 -223 的藥動學特性，依據隨機分配臨床試驗次群組分析結果，對輕度肝功能不全病人無需進行劑量調整，因缺乏臨床資料，對於中度或重度肝功能不全病人，無劑量調整可建議。目前未單獨執行 Xofigo 對腎功能不全病人的試驗。依據隨機分配臨床試驗次群組分析結果，對輕度（肌酸酐廓清率 60 ~ 89 mL/min）或中度（肌酸酐廓清率 30 ~ 59 mL/min）腎功能不全病人無需進行調整劑量；由於資料有限，重度（肌酸酐廓清率低於 30 mL/min）腎功能不全病人，無劑量調整可建議。

當鐳 -223 注射進人體後，會很迅速地從血液中被清除，只需 4 小時體內就剩餘不到 4%，過了 24 小時後，更是殘餘不到 1%。在人體內，鐳 -223 主

要分布到骨骼上，尤其是成骨作用旺盛的區域，不被吸收的部分會經由糞便經腸胃道排出體外。

至於注射藥物後有沒有特殊的輻射防護需求呢？病人發出的放射性非常微量，治療期間做好個人衛生，可立即與其他人進行社交，不會受到任何限制，一如既往，擁抱家人、進行社交活動和逗弄孫子。

由於放射活性主要經由糞便從體內排除，應盡可能做到以下提到的一些事項：一、請務必在每次上完廁所後將手洗乾淨。二、每次使用馬桶後沖洗數次。三、如果潑濺到身體的排泄物，應完全且立即清除，而且應徹底洗淨雙手。四、處理會接觸到體液的物質（如床單）時，應謹慎小心。五、如果身體排泄物弄到衣服上，請確保這些衣服立即且單獨清洗。六、清理身體排泄物時，請記得每次穿戴拋棄式手套或隔離防護衣，並且請依照提供鐳治療醫師的指示丟棄手套。七、請維持衛浴間的環境清潔。

最後總結並再次提醒長庚醫訊讀者，鐳 -223 是會放出放射線的同位素，發射出極短距離的輻射線，殺死骨骼內的癌細胞，因此必須要以骨骼轉移為主的病人才有療效。由於鐳 -223 發射出的輻射線極短，只能走幾個細胞的距離，一張紙就能擋住，通常病人注射後，回到家也不需要做輻射防護，因此很安全。☺