Journal of Radiological Science and Technology, 46(5), 379-394 ISSN 2384-1168(On-line) ISSN 2288-3509(Print)

<종설>

표적 알파 치료의 현황 및 유용성에 대한 임상적 고찰

최상규

단국대학교병원 방사선종양학과

Clinical Review of the Current Status and Utility of Targeted Alpha Therapy

Sang-Gyu Choi

Department of Radiation Oncology, Dankook University Hospital

Abstract Targeted Alpha Therapy (TAT) is a new method of cancer treatment that protects normal tissues while selectively killing tumor cells using high cytotoxicity and short range of alpha particles, and target alpha therapy is a highly specific and effective cancer treatment strategy, and its potential has been proven through many clinical and experimental studies. This treatment method accurately delivers alpha particles by selecting specific molecules present in cancer tissue, which has an effective destruction and tumor suppression effect on cancer cells, and one of the main advantages of target alpha treatment is the physical properties of alpha particles. Alpha particles have a very high energy and short effective distance, interacting with target molecules in cancer tissues and having a fatal effect on cancer cells, which is known to cause DNA damage and cell death in cancer cells. TAT has shown positive results in preclinical and clinical studies for various types of cancers, especially those that resist or are unresponsive to existing treatments, but there are several challenges and limitations to overcome for successful clinical transition and application. These include the provision and production of suitable alpha radioisotopes, optimization of target vectors and delivery formulations, understanding and regulation of radiological effects, accurate dosage calculation and toxicity assessment. Future research should focus on developing new or improved isotopes, target vectors, transfer formulations, radiobiological models, combination strategies, imaging techniques, etc. for TAT. In addition, TAT has the potential to improve the quality of life and survival of cancer patients due to the possibility of a new treatment for overcoming cancer, and to this end, prospective research on more carcinomas and more diverse patient groups is needed.

Key Words : Targeted Alpha Therapy, Cancer treatment, Alpha particles, Radionuclides, Vector

중심 단어 : 표적 알파 치료. 암 치료. 알파 입자. 방사성 동위원소, 벡터

Ⅰ. 서 론

최근 몇 년 동안 표적 알파 치료(Targeted Alpha Therapy, TAT)가 암 치료 분야에서 유망한 접근법으로 부상하고 있다. 외부 방사선원에 의존하는 기존 치료법과 달리 TAT는 알파 입자 방출 방사성 핵종을 활용하여 고도로 국소화되고 강력한 방사선을 암세포에 직접 전달하는데 이 표적 접근 방식은 종양 세포 사멸 효능을 높이고 주변 건강한 조직에 대한 손상을 줄이는 등 여러 가지 이점을 제공한다[1].

암은 매년 수백만 명의 새로운 환자와 사망자가 보고되는 등 전 세계적으로 상당한 사회적, 경제적, 의료적 부담으로 남아 있다. 수술, 항암 화학요법 및 외부 방사선 치료와 같

이 연구는 2022학년도 단국대학교 대학연구비 지원으로 연구되었음.
The present research was supported by the research fund of Dankook University in 2022.
Corresponding author: Sang Gyu Choi, Department of Radiation Oncology, Dankook University Hospital, 201, Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, 31116, Republic of Korea / Tel: +82-41-550-6930 / E-mail: lanslot2022@naver.com
Received 01 September 2023; Revised 20 September 2023; Accepted 26 September 2023
Copyright ⓒ2023 by The Korean Journal of Radiological Science and Technology

은 기존의 암 치료법은 환자 결과를 개선하는 데 상당한 발전을 이루었으나, 종종 전신 독성, 건강한 조직의 손상, 치료 저항성의 가능성을 포함한 많은 한계를 동반한다.

질병이 초기나 국소진행된 경우에 대부분 수술을 고려하며, 국소부위에 방사선을 조사해 치료하는 방사선치료도 중요한 역할을 한다. 암이 원발부위에서 벗어나 전신으로 침범할 경우 항암 화학요법이 주된 치료가 되며 표적 치료(Targeting therapy)를 통해 암을 치료하기도 한다. 항암 화학요법은 전신치료로 항암제는 정상세포와 암세포 모두에 들어가는데, 정상세포에 비해 빠르게 분열하는 암세포가 항암제에 더 민감하기 때문에 사멸 등을 거쳐 암 치료가 가능한 것이다[2,3].

알파 입자의 높은 선형 에너지 전달과 짧은 범위와 같은 고유한 특성으로 인해 표적 종양 영역내에서 DNA를 손상시키고 세포 사멸을 유도하는 데 매우 효과적이다[3]. 또한 알파 입자는 상대적인 생물학적 효과가 높기 때문에 적은 양으로도 암세포에 상당한 손상을 입힐 수 있는데 이러한 특성으로 인해 TAT는 기존 치료법으로 제거하기 어려운 방사선 내성 종양 또는 미세 전이 치료에 특히 매력적인 치료로 여겨지고 있다[4]. 지난 몇 년 동안 TAT를 위해 특별히 고안된 방사성 의약품의 개발이 크게 진전되었으며 이러한 방사성의약품은 알파 입자 방출 방사성핵종과 암세포에 발현된 특정 마커 또는 수용체에 선택적으로 결합하는 항체, 펩타이드 또는 저분자 등의 표적 약제와 결합된 방사성핵종으로 구분되는데 방사성 핵종을 종양 세포에 직접 전달함으로써 TAT는 전신 독성을 최소화하고 치료 효과를 극대화할 수 있다[5].

이런 유망한 발전에도 불구하고 TAT 분야에는 몇 가지 과제가 남아 있는데 여기에는 방사성 핵종 생산 최적화, 선량 측정 계산 개선, 방사선 보호 문제 해결, 가장 적절한 환자 선택 기준 결정 등이 포함되며 이러한 과제를 해결하는 것은 TAT를 임상 진료에 더 폭넓게 채택하고 통합하는 데 매우 중요하다[6,7].

이에 본고에서는 방사성 의약품 개발, 전임상 및 임상 연구, 병용 요법 접근법, 진행 중인 연구 노력 등 TAT의 최근 발전에 대한 개요와 TAT 분야의 과제와 향후 전망에 대해 문헌고찰과 함께 살펴보고자 한다.

II. 표적 알파 치료의 특징

방사성 동위원소를 이용한 치료, 표적 방사성핵종 치료(Targeted Radionuclide Therapy, TRT)는 1898년 러더퍼드가 발견한 두 가지 유형의 입자 방사선인 알파 및 베타 입자를 이용한 치료로 두 가지 유형의 입자 모두 조직을 파괴할 수 있는 능력이 있어 방사선 암 요법과 같은 치료 치료에 적용되었는데 1940년대 초반, 분화 갑상선암 환자의 치료에 방사성 요오드를 이용한 것이 임상적 이용의 첫 번째 사례로[8] 이후 주로 베타선을 방출하는 동위원소가 암의 진단과 치료의 영역에서 연구되었고 최근에는 높은 에너지와 보다 짧은 유효거리를 가진 알파선을 이용한 방사성 핵종치료가 많은 관심을 받고 있다[9,10]. 표적 알파 치료는 방사선 치료의 일부로서 알파 입자를 이용하는데 알파 입자의 높은 에너지와 아주 짧은 유효거리로 인해 주변의 정상조직은 최대한 보호하면서 암 세포에 언제나 직접적인 피해를 입히는 것을 의미하며 이로 인해 암 세포에 더 큰 파괴를 유발할 수 있으며, 이를 통해 효과적인 치료를 가능케 한다[11,12].

선형 에너지 전달 (Linear Energy Transfer, LET) 길이가 낮고 경로 길이가 긴 베타 핵종이나 LET가 중간 정도로 경로 길이가 짧은 Auger electron에 비해 알파 핵종은 적절한 경로 길이와 아주 높은 LET를 가지고 있어서 짧은 거리에서 폭발적인 에너지를 방출하기 때문에 특히 혈액암이나 고형암 중 미세 전이를 보이는 경우에 적합하다. 이런 특성을 가진 알파 핵종을 실제 치료에 효율적으로 이용하기 위해 알파 핵종을 효과적으로 암세포에 도달할 수 있도록 다양한 매개 전달 방법이 고안되었다[13-17].

1. 치료 원리

1) 물리적 특성

알파 입자는 양성자 2개와 중성자 2개를 가진 헬륨 원자핵이며 알파 붕괴를 겪는 방사성 핵종에서 방출되는데 알파 붕괴는 원자핵이 양성자 2개와 중성자 2개를 잃는 방사성 붕괴의 한 종류이다. 딸 핵은 원자번호가 2단위 감소하고 질량은 4단위 감소한다[18]. 알파 붕괴에 의해 방출된 에너지는 알파 입자와 딸 핵 사이에서 공유되며 알파 입자는 일반적으로 대부분의 에너지(약 95%)를 운반하는 반면 딸 핵은 더 작은 운동 에너지(약 5%)를 갖는다. 알파 입자의 에너지는 모 방사성 핵종에 따라 4에서 10MeV 사이로, 방사성 의약품 치료에 사용되어 오던 일반적인 베타 입자 에너지보다 약 1,000~1500배 더 크다[13]〈Table 1〉.

물질 내 하전 입자의 단위 경로 길이(또는 정지 전력)당 에너지 손실은 전하(Z), 질량(m), 속도(v) 및 LET에 따라 결정된다. LET는 단위 경로 길이당 하전 입자에서 물질로 전달되는 평균 에너지로 정의되며 Z^2/mv^2에 비례한다. 따라서 알파 입자는 전하, 질량 또는 속도가 낮은 베타 입자

Table 1. Characteristis in Alpha particle and others

Classification	Alpha particle(Helium)	Beta particle(electron)	Auger electron
Electric charge	+2	-1	0
Mass	Very large; 8000 times that of electrons	Very small	Very small
Speed	Volumetric and slow	Fast	Fast
LET	Very high 50-230 keV/μm	Low-0.2 keV/μm	Middle 4-26 keV/μm
Track length	Middle 50-100 μm	Long ≤12 mm	Short 2-500 nm
Emission energy per decay	5-9 MeV	50-2300 keV	0.2-200 keV
Effective range	About 10 cells micrometastases	Tissues with some volume	One cell
Symbol	α	β	—

(전자) 또는 감마선(광자)보다 훨씬 높은 LET를 갖는데 예를 들어, 물 내 5.5 MeV 알파 입자의 LET는 약 100 keV/μm 인 반면 물 내 1 MeV 베타 입자 또는 감마선의 LET는 약 0.2 keV/μm 이다. 높은 LET는 또한 알파 입자가 물질에서 그들의 에너지를 빠르게 잃고, 결과적으로 짧은 범위를 갖는다는 것을 의미하며 물과 동등한 조직에서 알파 입자의 범위는 몇 개의 세포 직경에 해당하는 100 μm 미만으로 알파 입자는 높은 국소 선량 침착과 낮은 침투 깊이를 가지고 있다[19].

알파 입자의 범위는 또한 초기 에너지와 매질의 밀도와 구성에 의존하는데 물에서 5.5 MeV 알파 입자의 범위는 약 37 μm 인 반면, 뼈의 범위는 약 15 μm로 이것은 알파 입자가 조직 유형과 위치에 따라 다른 영향을 미칠 수 있음을 암시한다[20].

2) 생물학적 특성

알파 입자에 의한 세포 사멸의 생물학적 메커니즘은 주로 DNA 손상의 유도 및 복구와 관련이 있는데 DNA는 유전자 정보를 포함하고 있고 세포 기능을 조절하기 때문에 방사선으로 인한 세포 사망의 가장 중요한 대상이다. DNA 손상은 직접 및 간접 두 가지 유형으로 분류할 수 있는데 두 유형의 손상 모두 DNA 백본에 단일 가닥 분열(Single Strand Break, SSB) 또는 이중 가닥 분열(Double Strand Break, DSB)을 초래할 수 있다. SSB는 일반적으로 손상된 염기나 뉴클레오티드를 제거하고 교체하는 염기 절제 복구 (Base excision repair, BER) 또는 뉴클레오티드 절제 복구 (Nucleotide Excision Repair, NER) 경로에 의해 복구되는 반면 DSB는 염색체 이상, 유전자 돌연변이 또는 세포 사망으로 이어질 수 있기 때문에 더 복잡하고 치명적이다[21,22]. DSB는 상동 재조합 (Homologous Recombination HR) 또는 비상동 말단 결합 (Non-Homologous End Joining, NHEJ)의 두 가지 주요 경로에 의해 복구되며 HR은 상동 DNA 템플릿을 사용하여 부러진 DNA 끝의 원래 순서와 구조를 복원한다. NHEJ는 템플릿을 필요로 하지 않고 부러진 DNA 끝을 직접 연결하지만, 오류가 더 발생하기 쉽고 삽입이나 삭제를 유발할 수 있다[23]. DNA 복구는 세포 주기 단계, DNA 손상의 종류와 복잡성, 복구 효소의 가용성과 활성, 복구 유전자의 발현과 같은 여러 요소에 의존한다. 일반적으로, SSBs는 DSBs보다 더 효율적으로 복구되고 DSBs는 NHEJ보다 HR에 의해 더 정확하게 복구된다. 그러나 HR은 자매 크로마토이드를 템플릿으로 사용할 수 있는 세포 주기의 후기 S 및 G2 단계에서만 활성화되고 NHEJ는 세포 주기 전체에 걸쳐 활성화되지만 G1 단계에서 더 일반적이다[24]. 알파 입자는 복구 시스템을 압도하거나 손상시킬 수 있는 복잡하고 군집된 DNA 손상을 유도할 수 있는데 알파 입자는 짧은 거리(〈10bp) 내에서 여러 개의 DSB를 유발할 수 있으며, 이는 NHEJ에 의해 올바르게 다시 결합하기 어렵다. 또한 반대편 가닥의 SSB 또는 염기 병변과 관련된 DSB를 유발할 수 있으며, 이는 HR을 방해할 수 있다. 알파 입자는 세포 주기 정지, 노화 또는 세포 자멸을 유발할 수 있는 지속적인 DNA 손상을 유도할 수 있다[24]. 이런 결과들은 세포 유형, DNA 손상의 범위 및 복잡성, 복구 요소의 가용성 및 미세 환경 조건에 의해 영향을 받는 생존 신호와 사망 신호 간의 균형에 달려 있다. 이런 알파 입자의 생물학적 효과는 조사된 세포에 제한되지 않고 다양한 메커니즘을 통해 이웃 또는 먼 세포에도 영향을 미칠 수 있으며 이러한 메커니즘은 비표적 효과 또는 방관자 효과 (Bystander effect)로 돌연변이, 염색체 이상 유발 효과, 세포 사멸, 세포 사멸 및 세포 변형이 포함될 수 있으며 주로 1Gy 미만의 선량 또는 LDR에서 발생한다[25]. 방사선이 조사된 세포가 비조사세포와 통신하거나 영향을 주는 기전은 여러 가지가 있다.

갭 접합 매개 세포간 통신: 갭 접합은 특화된 막 구조로

인접한 세포의 세포질을 연결하는 채널로 전기 임펄스를 전달하고 이온, 대사물 및 신호 분자의 교환에 관여한다. 조사된 세포는 갭 접합을 통해 손상 신호 또는 ROS를 비조사 세포에 전달하여 DNA 손상, 산화 스트레스 또는 세포 사멸을 유도할 수 있다[26,27].

가용성 인자 분비: 조사된 세포는 세포 외 공간으로 사이토카인, 케모카인, 성장인자, 또는 다른 분자를 분비할 수 있으며, 이는 조사되지 않은 세포의 수용체에 결합하고 그 행동을 조절할 수 있는데 조사된 세포는 TNF-α(종양 괴사 인자 알파), IL-8(인터류킨 8) 또는 TGF-β1(변형성장인자 베타)를 분비할 수 있으며, 이들은 ROS (Reactive Oxygen Species)의 세포내 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있는데 이는 조사되지 않은 세포에 염증, 증식, 분화 또는 세포 자멸을 유도할 수 있다[28,29].

염증 반응: 방사선 조사는 대식세포, 호중구 또는 림프구와 같은 면역 세포의 집적 및 활성화를 자극하여 염증 반응을 유도할 수 있다. 이러한 면역 세포는 방사선이 조사되지 않은 세포의 생존 가능성 또는 기능에 영향을 미칠 수 있는 ROS, 산화 질소(NO) 또는 사이토카인을 생성할 수 있는데 대식세포는 방사선이 조사되지 않은 세포에서 DNA 손상 또는 세포 자멸을 유도할 수 있는 NO를 생성할 수 있다. NO는 상대적으로 안정화되어있고 소수성이어서 소수의 세포들 사이에서 쉽게 확산되며 방관자 세포에 도달하기 위해 세포간 연결을 교차할 필요가 없기 때문에 다른 신호 분자와 구별된다[30].

알파 입자의 비표적 효과는 치료 결과에 유익하거나 해로운 결과를 가져올 수 있고 한편으로는 알파 입자의 세포 독성을 증폭시키고 더 많은 종양 세포를 죽임으로써 치료 효능을 향상시킬 수 있는 반면 종양 세포에 내성 또는 생존 메커니즘을 유도하거나 정상 조직을 손상시켜 치료 효능을 감소시킬 수도 있다. 따라서 알파 입자의 비표적 효과를 이해하고 조절하는 것은 TAT를 최적화하는데 중요하다[31].

2. 표적 알파 치료의 표적 분자들

표적 알파 치료(TAT)는 알파 입자를 방출하는 방사성 핵종을 사용하여 종양 관련 항원 또는 세포 표면 수용체를 인식하는 단일 클론 항체, 펩티드 또는 소분자에 킬레이트화하여 종양에 세포독성 페이로드를 선택적으로 전달한다. 최근에는 임상 시험은 아직 수행되지 않았지만 방사성 핵종을 리포솜이나 나노구조체에 통합하여 종양 흡수를 높이고 딸의 재분배를 줄이는 것을 목표로 하는 방법도 연구되고 있다.

1) 펩타이드 표적화

펩타이드 표적화란 특정한 펩타이드를 알파 입자를 방출하는 방사성 핵종에 결합시켜 암 세포의 특정한 수용체나 단백질에 결합하게 하는 방법이다. 이렇게 하면 알파 입자는 암 세포에만 작용하고 정상세포에는 영향을 미치지 않는다. 방사성 의약품에 접합되는 표적 벡터로 이용되는 펩타이드는 종양세포 표면의 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 짧은 사슬의 아미노산이다. 펩타이드가 종양 조직 내의 특정 항원이나 수용체에 결합하면, 이는 종양 세포 내부에 특정한 신호를 전달하며 이 신호는 종양 세포의 생존, 분열, 이동 등의 기능을 조절하거나 종양 세포의 고유한 특성을 이용하여 방사성 의약품을 종양 부위에 선택적으로 전달하면서 건강한 조직에 대한 손상을 최소화할 수 있다. 1990년대 초에 소마토스타틴 수용체 표적 펩타이드를 사용한 임상 영상이 시작으로 초기에는 종양 억제를 위해 111In을 연구했지만, 이후에는 다른 베타 방출체인 90Y와 177Lu로 연구가 확대되었다[32]. 이를 토대로 FDA는 177Lu DOTATATE를 소마토스타틴 수용체 양성 위장 내분비 종양의 치료용으로 최초로 승인했다[33]. 이러한 성과로 인해 알파 방출체를 사용한 유사한 조성물 개발 연구도 진행되고 있고 초기 결과는 안전성이 좋다는 것을 보여주고 있으며 최근에는 212Pb DOTAMTATE를 이용한 임상 시험도 진행 중이다,

2) 나노입자 표적화

무기 나노구조체와 리포좀은 방사성 핵종 전달 매개체로 연구되고 있는데 나노제형은 세포 흡수율이 높고, 높은 표면적 대 부피 비율을 가지며 기능화가 용이하여 표적 알파 요법을 위한 유망한 옵션이다[34-37]. 나노 표적화된 알파 입자는 혈류를 통해 목표 조직 또는 종양으로 특이적으로 전달되며 이는 알파입자가 종양 세포에 직접 투과하고 내부에서 방사선 효과를 발휘하여 종양 세포를 파괴하는 것을 가능하게 한다.

최초의 나노입자 중 하나는 제올라이트 나노구조체로, 다공성 나노물질 또는 나노입자 쉘을 사용한 캡슐화로 표면적 대 부피 비율이 높아 입자당 높은 방사성 핵종 함량을 가지게되고 결과적으로 암 세포에서 축적 및 세포 독성 효과를 촉진하게 된다[38]. 이런 나노기법과 리포좀은 특히 뇌종양 치료에서 혈뇌장벽 BBB를 통과하여 알파 방출체를 종양에 선택적으로 세포독성 용량을 전달할 수 있다[39].

3) 항체 표적화

TAT에서 사용되는 단일항체는 종양 세포의 표적 항원과

결합하여 표적 알파 치료를 위한 운반체 역할을 하는데 표적 항원에 특이적으로 결합하여 종양 세포에 대한 정확한 표적성을 제공한다. 알파 방출성 동위원소와 결합된 단일항체는 종양 세포로 운반되어 알파 입자를 방출하고, 이를 통해 종양 세포에 방사선 효과를 증폭시킨다. 항체는 일반적으로 표적 알파 요법에서 표적 벡터로 사용되는데 다양한 종류의 항체 중에서 IgG는 순환 반감기가 길고 간 및 망상내피계를 통한 효율적인 제거로 인해 선호되며 HER2 과발현 유방암 환자들을 위해 쓰이는 트라스트주맙(허셉틴)도 IgG를 이용한 대표적인 치료제이다[40]. 또한 린투주맙(HuM195)은 백혈병 세포를 표적으로 하는 데 사용되는 또 다른 단일 클론 항체로 AML에서 90%이상 발현되는 CD33를 표적으로 하여 AML 세포에 특이적으로 결합하고, 방사선 치료를 수행한다[41-42].

4) 소분자 표적화

표적 항원이나 수용체의 특이성을 고려하여 설계된 소분자는 종양 세포에 효과적으로 흡수되며, 알파 방출성 동위원소를 함께 운반하여 종양 내부로 전달한다. 이렇게 소분자가 종양 세포에 결합하고 알파 입자가 방출되면, 알파 입자는 종양 세포 내부에서 주변 정상조직에는 영향을 주지 않고 종양 세포에 직접 방사선 효과를 발생시킨다. 대표적인 예로 PSMA(Prostate-Specific Membrane Antigen)를 표적으로 하는 Lutetium-177 PSMA-617이 있으며 PSMA는 전립선암 세포에 과발현되는 표적 항원으로 알려져 있는데 Lutetium-177 PSMA-617은 PSMA에 특이적으로 결합하는 소분자로서 루테튬-177이라는 알파 방출성 동위원소와 결합하여 사용되며 임상 시험을 통해 Lutetium-177 PSMA-617의 효능과 안전성이 확인되었다 [43-45].

Ⅲ. 표적 알파 치료의 핵종들

1. Actinium-225 (225Ac)

악티늄(Actinium)은 1899년에 드비에른(Debierne)과 1902년에 기젤(Giesel)에 의해 발견되었고 자연적으로는 우라늄 방사성 동위원소와 함께 발생하며, 233U의 붕괴 또는 226Ra의 중성자 전이로부터 얻을 수 있다. Ac-225는 표적 암 치료의 응용 분야에서 가장 많이 연구된 알파 입자 방출 방사성 동위원소 중 하나이며 이는 생물학적 반감기와 상대적으로 일치하는 상대적으로 긴 붕괴 반감기(9.9일)와 암세포를 효과적으로 손상시킬 수 있는 높은 에너지(6.0 MeV 알파 입자)와 같은 이상적인 물리적 특성을 가지고 있다. 이 동위원소는 알파 붕괴를 거쳐 짧은 생명주기로 안정화된 비스무트-209로 이어진다. Ac-225은 알파 입자를 방출하며, 이는 조직 내에서 짧은 거리만 이동할 수 있는 고에너지 입자이며. 이 특성을 이용하여 주변 건강한 조직에는 최소한의 손상을 줄이면서 암세포로 방사선을 지역적이고 표적적으로 전달할 수 있다. Ac-225을 주로 항체나 펩타이드와 같은 타겟팅 분자에 결합하여 특정 암세포의 수용체나 항원과 결합하는 특성을 이용, 치료용 방사선을 직접 전달할 수 있다[46,47].

2. Bismuth-213 (213Bi)

비스무트는 35종의 동위원소를 가지고 있는데 이 중 213Bi과 212Bi 이 표적알파치료 용도로 활발히 연구되고 있다. 213Bi는 225Ac의 딸 핵종으로 대부분 β-붕괴 (97.8%)로 방출되나 2.2%는 알파 붕괴로 반감기가 46분이며 연속적인 붕괴를 통해 안정한 209Bi로 붕괴되어 β - 방출(0.6 ~2 MeV)과 α입자 1개 방출(5.9~8.4 MeV)로 이어진다. 알파 붕괴의 에너지가 워낙 크기 때문에 213Bi의 에너지 대부분은 알파 붕괴에 의한 것으로 이는 강력한 세포 독성을 보인다[48,49].

3. Astatine-211 (211At)

아스타틴은 32개의 동위원소를 가지는데 이 중 안정화된 동위원소는 하나도 없으며 대부분 α-방사체이지만, 211At만이 TRT에 적합한 물리적 특성을 나타낸다. 반감기가 7.21시간이고 이중 분기 과정을 거쳐 5.9 및 7.5 MeV α 입자를 방출한다. 어느 분기이건 211At의 딸핵종 (211At가 붕괴할 때 생성되는 다른 방사성 물질)의 방사성 독성은 미미한데 211Po (딸핵종 중 하나)의 반감기가 매우 짧아서 빨리 쇠퇴하고 체내에 축적될 시간이 없기 때문이며, 또 다른 딸핵종인 207Bi의 생성량이 매우 적어 독성 가능성이 더욱 줄어든다[50].

4. Radium-223 (223Ra)

라듐은 모두 33개의 동위원소를 가지고 있는데 라듐 중 223Ra 및 224Ra는 둘 다 α방사체이지만 224Ra의 붕괴 사슬에는 220Rn(56초) 및 212Pb(10.6시간)와 같은 무시할 수 없는 반감기를 가진 딸 핵종이 포함되어 질병의 치료에는 223Ra이 주로 사용되었다. 223Ra는 칼슘 모방체로서 뼈에 고유한 친화력을 가지고 있어 딸 핵종의 재분포가 거의 없는 안정성으로, 높은 뼈 회전율을 보이는 부위에서 뼈 수산

화인회석 결정과 복합체를 형성한다. 223Ra는 6번의 방사성 붕괴를 거쳐 안정적인 207Pb에 도달하기 전에 5.87 MeV의 평균 에너지와 54 μm의 조직 침투를 가진 4개의 α 입자를 방출하며 11.4일의 물리적 반감기를 가지고 있고 에너지의 95.3%를 알파-입자로, 3.6%를 베타-입자로 방출한다[51].

5. Thorium-227 (227Th)

1828년 스웨덴에서 처음 발견된 토륨은 상대적으로 긴 18.72일의 물리적 반감기를 가진 알파 방사체로 27개의 동위원소를 가지는데 이중 자연계에 존재하는 토륨-232는 알파 붕괴를 하지만 반감기가 너무 길어 치료 핵종으로서의 의미는 전혀 없으며 표적 알파 치료제로서의 가능성을 나타내는 것은 226Th(30.6분) 및 227Th(18.7일)뿐인데 226Th는 생산공정이 어렵다. 227Th는 227Ac(T1/2= 21.8년)의 자연 붕괴 때문에 생성될 수 있으며 227Ra(T1/2= 42분)를 생성하는 226Ra의 중성자 조사에 의해 원자로에서 생성될 수 있다. 인체 내에서의 조직 침투범위는 50~100 micrometers로 적절한 치료범위를 갖는다[52].

6. Lead 212 (212Pb)

Pb -212는 납의 동위원소로서 228Ra가 알파 입자(헬륨핵)를 방출하며 212Pb로 변환된다. 핵분열을 하지 않는 원소 중 가장 무거운 원소로 38개의 동위원소가 보고되어 있는데 이 가운데 임상적으로 이용 가능한 것은 203Pb(SPECT)를 사용한 이미징과 212Pb를 사용한 치료 두 가지뿐이다. 212Pb 자체는 안정 동위원소가 아니며 계속해서 방사성 붕괴를 거치는데 이 동위원소는 약 10.6시간이라는 비교적 짧은 반감기를 가지고 있고 212Pb의 붕괴 모드는 100% 베타 붕괴로 이러한 베타붕괴로 인해 212Pb는 안정 동위원소인 비스무트-212(212Bi)로 변환된다. 반감기가 60분으로 짧은 비스무트 212는 알파 붕괴를 통해 6.1 Mev의 에너지를 내며 반감기가 3분에 불과한 208Tl를 거쳐 208Pb로 안정화된다. 인체 내에서의 조직 침투범위는 80~100 micrometers로 알려져 있다. 항체나 펩타이드와 같은 타겟팅 분자에 결합되어 암세포에 선택적으로 결합하며 암세포에 고용량의 방사선을 전달하여 세포의 파괴를 유발한다[53][Fig. 1]〈Table 2〉.

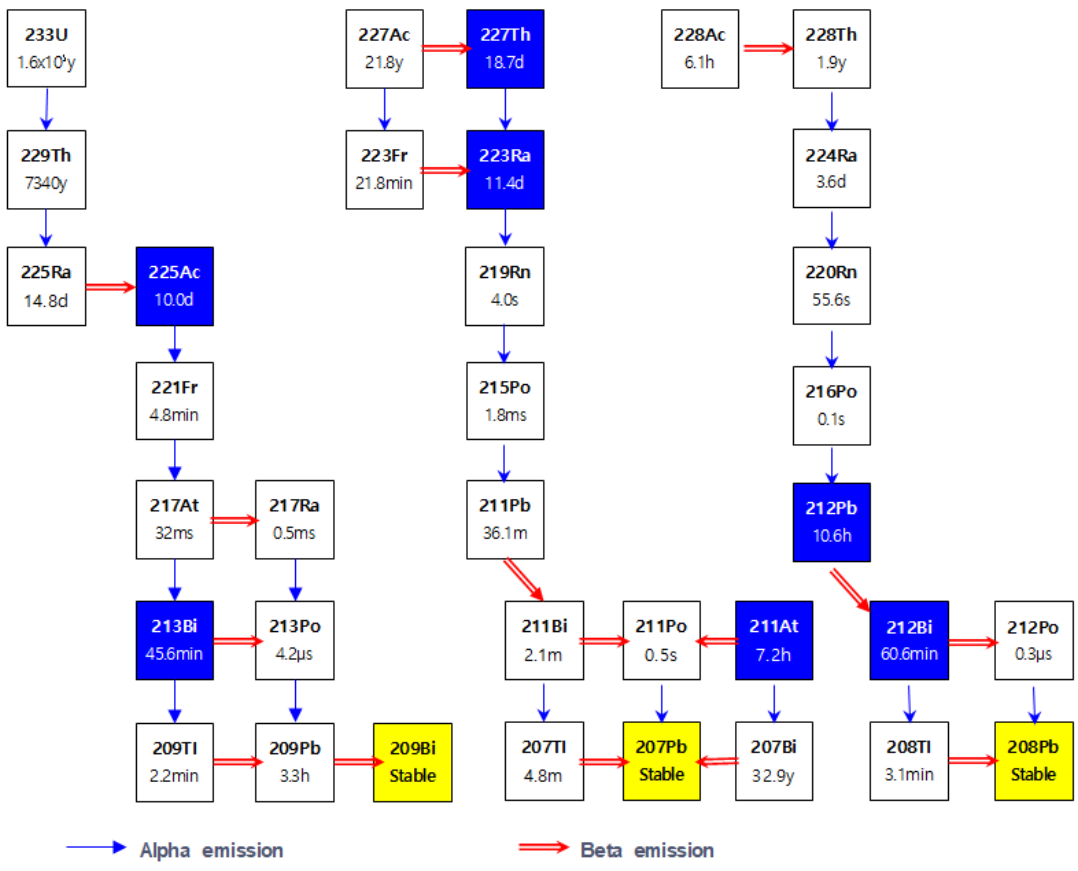

Fig. 1. Radionuclides decay

Table 2. Classification of Radionuclide

Radionuclide	Half-Life	Emission Type	Maximum Range in Tissue	Energy	Notable Applications
Actinium-225	9.9 days	Alpha	50-80 micrometers	5.8 MeV	Various solid tumors, leukemia
Bismuth-213	46 minutes	Alpha	50-80 micrometers	8.4 MeV	Prostate cancer, neuroendocrine tumors, leukemia
Lead-212	10.6 hours	Alpha	80-100 micrometers	6.1 MeV	Ovarian cancer, glioblastoma
Astatine-211	7.2 hours	Alpha	50-80 micrometers	6.0 MeV	Thyroid cancer, melanoma
Radium-223	11.4 days	Alpha	100-200 micrometers	5.8 MeV	Bone metastases from prostate cancer
Thorium-227	18.7 days	Alpha	50-100 micrometers	6.0 MeV	Various solid tumors

Ⅳ. 표적 알파 치료의 임상 연구

1. 전립선암

전립선암은 전 세계적으로 남성에게 가장 흔하고 치명적인 암 중 하나이며 세포 증식과 침윤에 관여하는 막간 단백질인 전립선 특이막 항원(PSMA)의 높은 발현이 특징이다. PSMA는 다양한 고형 종양의 신생혈관에서도 발현되어 TAT에 적합한 표적이 된다. 223RaCl2 (Xofigo)는 뼈 전이를 동반한 전이 거세 저항성 전립선암의 TAT에 대해 FDA 승인을 받은 방사선 의약품으로 칼슘 유사체 역할을 하며 종양 병변 근처의 골 매트릭스에 침투하는데, 반감기 11.4일, 평균 에너지 5.78 MeV의 알파 입자 4개를 방출한다. 223RaCl2을 이용한 최초의 연구인 Nilsson등의 연구에서는 뼈 전이를 보인 전립선암 환자 15명과 유방암 환자 10명을 대상으로 안전성과 내약성을 다루는 임상 1상 시험에서 각기 다른 용량을 투여한 5개군(46, 93, 163, 213, or 250 kBq/kg)으로 환자들을 나누어 시행한 결과 통증 완화는 기간별로 각각 7일, 4주, 그리고 8주에 각각 52%, 60%, 56%를 보였고 용량-반응 상관관계는 뚜렷하지 않았다. 부작용으로는 설사 (10/25), 뼈의 통증 (9/25), 피로 (5/25), 오심(5/25)과 구토(5/25)가 있었으나 이는 최고용량을 투여한 군에서만 나타났다. 또한 223Ra의 청소율은 24시간에 99%를 보여 안정성도 확인되었다[52]. 이후 시행된 임상3상 연구인 ALSYMPCA 연구는 뼈 전이가 있는 921명의 거세 저항성 전립선암 환자들을 대상으로 무작위로 223Ra (50kBq/kg.IV) 6회 투여군 614명과 그에 상응하는 위약군 307명으로 나누어 생존 기간, 통증 완화 정도와 다른 종류의 치료가 필요한 시간까지의 기간 등을 비교하였는데 생존 기간은 223Ra에서 위약군에 비해 유의하게 향상시켰고 (중앙값 14.9 vs 11.3개월, HR 0.695) 내약성이 우수하게 나타났다. 외부 방사선치료까지 시간은 통계적으로 의미 있게 223Ra군이 위약군에 비해 더 길었으며 마약성 진통제의 사용까지의 평균 시간은 위약군에 비해 223Ra군에서 상당히 더 길었으며(HR = 0.621; 95% CI, 0.456-0.846) 위험이 38% 감소했다. QOL 통증 점수는 16주차에 위약 환자에 비해 Ra-223 환자의 통증이 감소한 것으로 나타났고 Ra-223 환자는 16주와 24주에 기준선에 비해 상당한 통증 감소를 보여 Ra-223이 CRPC 환자의 생존을 연장할 뿐만 아니라 통증 및 오피오이드 사용을 감소시키는 것으로 나타났다[54]. 225Ac(Actinium225)를 이용한 임상 1상 연구인 NCT03276572에서는 이전에 223Ra 및 177Lu-PSMA 치료를 받은 적이 있는 환자를 포함해 치료 경험이 많은 남성 mCRPC 환자 32명이 참여했으며, 이들은 225Ac-J591을 1회 투여받았는데 무진행 생존 기간(progression free survival : PFS) 중앙값은 7.2개월(95% CI, 4.6-NR)이었고 전체 생존 기간 중앙값은 10.9개월(95% CI, 7.6-21.1)이었으며 32명 중 12명에서 PSA 수치가 50% 이상 감소했고 투여량 93.3 kBq/kg(2.52 μCi/kg)의 용량에서 최대 내약성을 보였다 [55]. 최대 18명의 환자를 대상으로 현재 진행 중인 NCT04886986 연구는 177Lu-PSMA-I&T와 225Ac-J591를 병용 투여하는 임상 I/II 연구로 최대 2주기 동안 8주마다 용량 증량 환경에서 225Ac-J591을 30, 35 또는 40kBq/kg(0.81, 0.95 또는 1.1 μCi/kg) 투여하고, 최대 2주기 동안 8주마다 6.8GBq(184mCi)의 177Lu-PSMA-I&T를 투여한 후 반응을 평가하여 추가적인 용량투여를 결정할 예정인데 2023년 ASCO 연례회의에서 발표된 초기 결과는 환자 18명 중 17명(94%)이 PSA 감소를 보였으며 9/18명(50%)은 PSA 50(PSA가 50% 이상 감소)을 보였다. 또한 40 kBq/kg (1.1 μCi/kg)

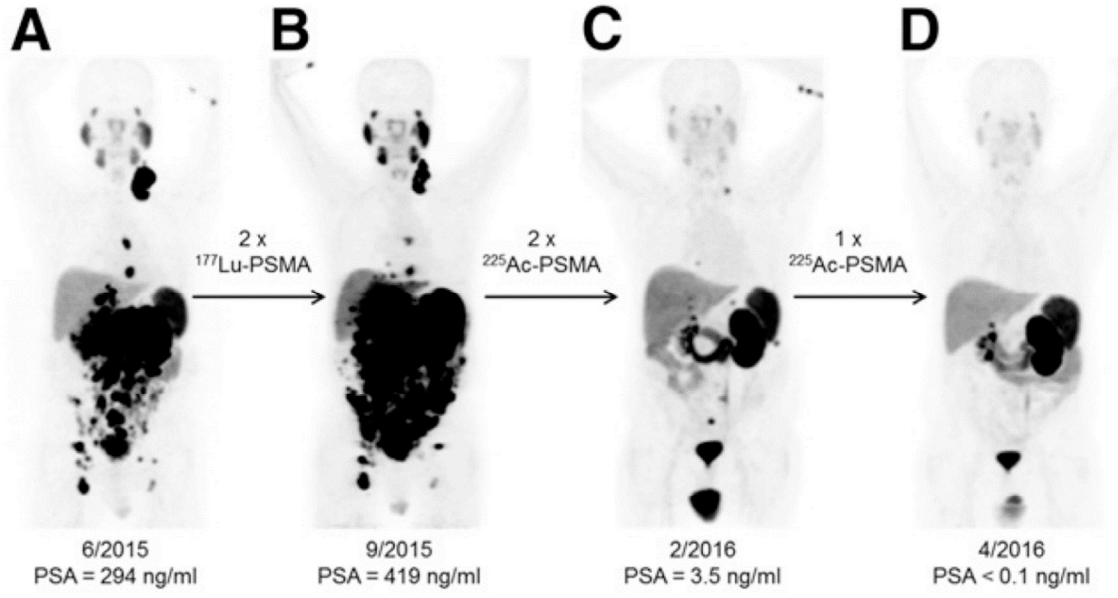

Fig. 2. [^{68} Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scans of a patient with castration-resistant prostate cancer (CRPC). (A) Initial tumor burden (B) Progression despite 2 cycles of β^--emitting [^{177} Lu]Lu-PSMA-617 (C, D) Impressive decrease in tumor burden after two cycles of α-emitting [^{225} Ac]Ac-PSMA-617. Reproduced from [6], Frontiers, 2014.

225Ac-J591로 치료받은 환자 2/6명에서 DLT가 관찰된 반면, 30 및 35 kBq/kg(0.81 및 0.95 μCi/kg) 225Ac-J591로 치료받은 다른 두 코호트에서는 관찰되지 않았다[56][Fig. 2].

2. 백혈병

백혈병은 골수나 림프절 등 혈액을 형성하는 조직에 영향을 미치는 암의 일종으로 미성숙하거나 기능이 제대로 작동하지 않는 백혈구가 비정상적으로 증식해 혈구와 장기의 정상적인 기능을 방해할 수 있는 것이 특징이다. 백혈병은 백혈병 세포의 기원과 성숙도에 따라 급성 또는 만성, 림프성 또는 골수성 등 여러 유형으로 분류할 수 있다. 213Bi-anti-CD33은 CHX-A'-DTPA에 의해 킬레이트되고 골수성 백혈병 세포에서 발현되는 막간 단백질인 CD33에 결합하는 인간화된 단일클론항체인 HuM195에 결합된 213Bi로 구성된 방사선 의약품이며 한 번의 알파 방출을 통해 반감기 46분, 에너지 5.87MeV로 분해된다. 재발했거나 화학요법에 불응성이었던 급성 골수성 백혈병 환자를 대상으로 임상 1상에서 18명의 급성 또는 만성 백혈병 환자들을 대상으로 10.36 – 37 MBq/kg를 투여했고 평가 가능한 17명의 피험자 모두 골수 억제가 발생했으며, 발생기간까지의 중앙값은 22일이 걸렸으며 기간내에 골수외 세포 독성은 없었다. AIC는 10분 이내에 빠르게 병변에 극소화되었고 백혈병 침범 부위에서 골수를 포함한 백혈병 침범 부위에서, 간, 비장 등 백혈병 침범 부위에 분포되었다. 환자의 대다수(93%)가 혈액 모세포의 감소를 보였으며 78%는 골수에서 백혈병 모세포 수가 감소했다. 이 첫 번째 알파 치료 시험은 이 접근법이 안전하고 실현 가능하며 효과적이라는 것을 보여주었다[57]. 이어진 임상 I/II 시험에서는 cytarabine치료로 부분적 관해된 31명의 AML (신환 : 13명, 재발이나 치료에 불응 : 18명) 환자들을 대상으로 213Bi-HuM195의 최대 선량과 안정성을 확인하기 위한 연구를 시행하였는데 모든 선량에서 골수 모세포가 감소했고 37MBq/kg의 용량을 투여한 환자 25명 중 6명(24%)에서 완전 관해와 부분 관해를 보였으며 치료로 인한 심각한 골수외 부작용은 없었다[58].

3. 림프종

림프종은 면역체계에 역할을 하는 백혈구인 림프구에 영향을 주는 암의 일종으로, 비정상적인 큰 림프구인 리드-스턴버그 세포의 유무에 따라 호지킨림프종과 비호지킨림프종의 두 가지 주요 유형으로 분류하며 림프절, 비장, 간, 골수 또는 피부 등 다양한 장기와 조직에 영향을 줄 수 있다. 2002년 FDA에서 인증을 받은 최초의 제발린은 비호지킨씨 림프종의 세포의 90% 이상에서 나타나는 CD20 단백질에 대한 단클론 항체에 동위원소인 이트리움(yttrium)을 결합시킨 약물로 베타선을 내며 분자표적 항체가 암세포에 결합하면 항체에 부착된 방사능 동위원소인 이트리움으로부터 베타 방사선이 주변의 암세포들을 향해 방출됨으로써 모든 암세포를 동시에 선택적으로 사멸시킬 수 있는 장점을 갖고

있다. 그러나 이에 비해 알파 입자는 투과력은 매우 낮지만 강력한 에너지를 내는 알파입자에 대한 관심이 높아지고 있다(https://www.doctorsnews.co.kr/news/articleView.html?idxno=21794)[59]. 2004년 하이델베르그의 Schmidt 등은 9명의 B-cell 비호지킨씨 림프종 환자 12명을 대상으로 213Bi-antiCD20, 0.56~1.67 MBq (15~45 mCi)를 투여하였고 급성 부작용은 관찰되지 않았으며 지연 독성으로 5명은 골수 억제를, 1명은 발열을 경험하였다[60].

4. 신경내분비종양

신경내분비종양(NETs)은 호르몬과 신경전달물질을 생산하는 전문 세포인 신경 내분비세포에서 발생하는 희귀 종양이며 췌장, 위, 장, 폐 또는 갑상선과 같은 다양한 장기에서 발생할 수 있다. NETs는 기원, 등급 및 호르몬 생산에 따라 다른 유형으로 분류될 수 있고 일부 NETs는 기능적이고 홍조, 설사 또는 저혈당과 같은 다양한 증상을 유발하는 초과 호르몬을 분비한다. 현재는 수술호르몬치료·방사선치료등의 치료에 반응을 안하거나 진행된 경우 루타테라(Lu-177-DOTATATE)와 같은 방사성의약품 치료제가 승인 돼 사용되고 있지만, 효과가 없을 경우 에너지가 강한 알파표적 치료인 악티늄 치료를 고려한다. 잘 분화된 신경내분비종양(NET)은 고친화성 펩티드로 표적화할 수 있는 소마토스타틴 수용체를 발현는데 이러한 octreotide 유사체 펩타이드에 Y-90 또는 Lu-177과 같은 베타 방출체를 사용하여 라벨을 붙였을 때 의미있는 항암효과가 관찰되었다[61]. 그러나 베타 방출제에 비해 에너지가 훨씬 강한 알파 방출제를 사용한 임상연구가 시행되었는데 2014년 Kratochwil 등은 90Y/177Lu-DOTATOC beta emitters 에 반응이 없는 7명의 간전이가 있는 국소진행된 NET 환자를 대상으로 213Bi-DOTATOC를 2개월마다 각각 1.0 GBq, 1.5 GBq, 2~4 GBq를 투여하였는데 급만성 신독성은 베타 방출체보다 적었고 일부 환자의 경우 치료에 대해 완전 반응을 보였다[62]. 한편 국내에서는 2023년 원자력의학원에서 최초로 췌장 신경내분비종양이 간과 뼈에 전이 돼 호르몬치료와 루타테라 방사성의약품 치료를 했지만, 치료 이후 암이 진행된 국내 환자를 대상으로 방사성의약품 '악티늄 도타테이트(Ac-225-DOTATATE)'를 이용한 알파핵종 표적치료를 시행하고 치료 경과를 관찰하였는데 PET/CT상 전이병소가 상당히 감소하였으며 신경내분비종양의 진단과 경과를 알아보는 종양표지자인 뉴런특이에놀라아제(Neuron Spefic Enolase : NSE)가 치료 전 161ng/ml에서 치료 후 64ng/ml로 감소한 것으로 나타났다[63].

5. 뇌종양

뇌교종은 신경세포를 둘러싸고 보호하는 지지세포인 신경교세포에서 기원하는 뇌종양의 한 종류이다. 교아종은 성상세포종, 핍지교종 또는 교아세포종 (GBM)과 같이 종양세포의 기원과 등급에 따라 다른 유형으로 분류될 수 있으며 교아세포종은 가장 흔하고 공격적인 교아종 유형으로 중앙 생존 기간은 15개월 미만이다. Krolicki 등은 표준 치료(수술, 방사선 및 화학 요법) 후 조직학적으로 재발성 신경교종양 4등급이 확인된 환자 20명을 대상으로 1-7주기의 213Bi-DOTA-SP로 치료를 시행하였으며, 각 주기별 간격은 2개월로, 1주기의 평균 선량은1.8GBq이었고 PET/CT를 사용하여 생체 분포를 평가하기 위해 치료 용량과 함께 10MBq 활성의 68Ga-DOTA-SP를 주입했다. 첫 진단부터 전체 생존기간 중앙값은 23.6개월, 재발 후 생존기간 중앙값은 10.9개월이었고 213Bi-DOTA-SP 시작 후 생존 기간 중앙값은 7.5개월이었다[64][Fig. 1]. Cordier등은 기능적으로 중요한 부위에 위치하고 있는 glioma로 진단된 5명의 환자들을 대상으로 1~4개의 치료 주기에서 각 주기당 1.1~7.4GBq 범위의 213Bi-SP를 종양 내 주사하는 임상 1상 연구에서 종양부위에 방사성표지 펩타이드가 잘 관찰되었음을 확인하였고 혈중농도는 1.5%로 매우 낮았으며 모든 환자에서 치료에 순응도가 높았고 부작용은 최대용량인 7.4 GBq에서도 관찰되지 않았다. 이후 시행한 종양절제술에서 4/5명에서 종양에서의 방사선 괴사가 관찰되어 213Bi-SP를 이용한 치료가 안정적이며 효과적인 방법으로 나타났다[65].

Zalutsky 등은 재발성 악성 뇌종양 18명을 대상으로 수술 후 생성된 절제공간에 211At(211At-ch81C6)로 표지된 키메라 항테나신 단클론 항체(mAb) 81C6(ch81C6)을 투여하여 안정성과 효능을 확인하였는데 우선 71~347MBq의 211At로 표지된 10밀리그램의 ch81C6을 절제 공간에 주입한 다음 구제 화학 요법으로 치료하였고 핍지교종, 역형성 성상세포종, GBM의 전체 중앙생존기간은 각각 116주, 52주, 54주로 나타났다. 또한 용량제한 독성을 보인 환자도 없는 것으로 보고하여 악성 중추신경계 종양 환자에서 211At-ch81C6의 국소 투여가 가능하고 안전하며 유망한 항종양 효과를 가지는 것으로 나타났다[66][Fig. 3].

6. 난소암

난소 적출 수술을 받은 9명의 재발성 난소암 환자를 대상으로 한 211At-MX35 F(ab')2의 1상 시험은, 난소암 세포의 나트륨 의존성 인산염 수송 단백질(NaPi2b)을 표적으로 하

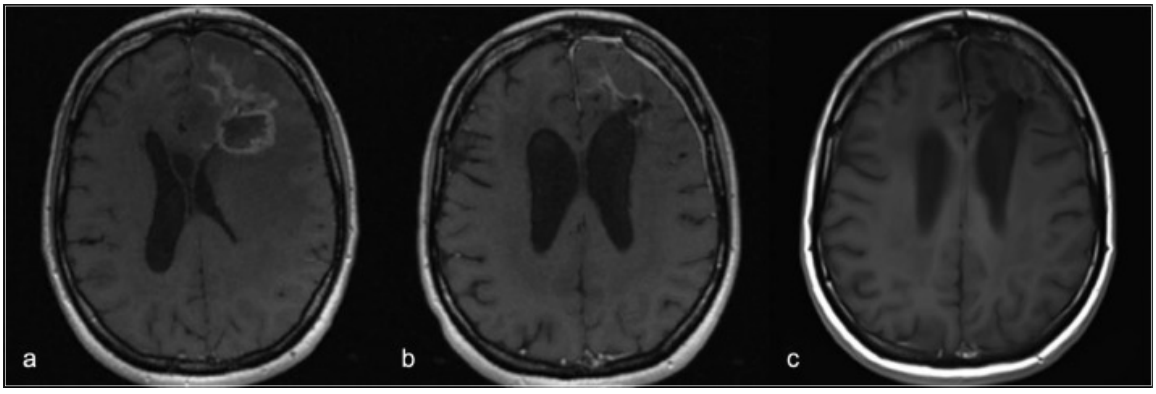

Fig. 3. In a 32-year-old woman suffering from an astrocytoma WHO grade II, conversion into a secondary GBM manifested 10.6 months after initial diagnosis. Following standard treatment, four cycles of ^{213}Bi-DOTA-SP were applied. The total activity injected amounted to 8.0 GBq of the therapeutic isotope. The T1-weighted enhanced MRI examination revealed regression of the tumor. The last MRI examination was performed 5 years after diagnosis of GBM. The patient feels well, is fully professionally active, she shows no neurological symptoms. The T1-weighted enhanced MRI: a. Before the alpha therapy (October 2014); b. 42 months after the start of treatment; c. 56 months after the start of the treatment.
Reference : Seminars in Nuclear Medicine "[69]"

Table 3. Current ongoing clinical trials using targeted alpha therapy

Trial Number	Alpha Particle	Target	Agent(s)	Setting	Primary Outcome Measures
NCT05275946	^{211}At	Thyroid tissue	TAH-1005	Differentiated thyroid cancer refractory to standard therapies	AE, DLT
NCT03670966	^{211}At	CD45	^{211}At-BC8-B10	Hematopoietic stem cell transplant regimen for malignant hematologic diseases	Toxicity
NCT05204147	^{225}Ac	CEA	^{225}Ac-DOTA-M5A	Metastatic solid tumors expressing CEA	AE, DLT
NCT05363111	^{225}Ac	CD38	^{225}Ac-DOTA-daratumuab	Relapsed or refractory multiple myeloma after at least 2 lines of prior therapy	DLT, MTD
NCT04506567	^{225}Ac	PSMA	^{225}Ac-J591	mCRPC treated with prior ARPI	DLT, MTD, RP2D
NCT05567770	^{225}Ac	PSMA	^{225}Ac-J591	mHSPC	DLT, MTD
NCT03466216	^{212}Pb	SSTR2	^{212}Pb-DOTAMTATE	SSTR2-positive neuroendocrine tumors refractory to standard therapies	DLT, MTD
NCT04147819	^{227}Th	HER2	BAY2701439	HER2-positive solid tumors refractory to standard therapies	AE, ORR
NCT05720130	^{212}Pb	PSMA	^{212}Pb-ADVC001	mCRPC with prior ARPI and no prior exposure to 177Lu	RP2D

Abbreviations: **AE**, adverse events **DLT**, dose-limiting toxicities **CEA**, carcinoembryonic antigen **MTD**, maximum tolerated dose **PSMA**, prostate-specific membrane antigen **mCRPC**, metastatic castration-resistant prostate cancer **ARPI**, androgen-receptor pathway inhibitor **RP2D**, recommended phase 2 dose **mHSPC**, metastatic hormone-sensitive prostate cancer **ORR**, objective response rate **SSTR2**, somatostatin receptor type 2

는 방사성 면역 접합체의 안전성과 효능을 확인하기 위한 연구로 복강내로 211At-MX35 F(ab')2를 22.4-101 MBq/L 투여하였으며, 예비 결과에 따르면 211At-MX35 치료로 인한 골수 부작용이나 골수외 부작용은 없었고 생체 분포도 양호하게 나타났다[67].

7. 유방암

이전 치료에 실패한 HER2 양성 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 212Pb-TCMC-트라스투주맙의 2상 임상시험에서는 유방암 세포의 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 표적으로 하는 방사면역결합체의 안전성과 효능을 시험

하고자 하였고 예비 결과에 따르면 212Pb-TCMC-트라스투주맙은 이 환자 집단에서 안전하고 항종양 활성이 있는 것으로 나타났다[68].

V. 고 찰

표적 알파 치료는 고도로 특이적인 방사선치료 중 하나로, 특정 분자를 이용하여 종양 내에 알파 입자를 정확하게 전달하는 것을 목표로 하며 이러한 치료 방법은 다양한 암 유형에 대해 긍정적인 결과를 보여주고 있으며, 많은 임상 연구들이 진행되고 있다〈Table 3〉. 알파 입자는 매우 높은 에너지와 짧은 사거리를 가지고 있어, 암 세포의 DNA와 상호작용하여 파괴하는 데 탁월한 효과를 발휘한다. 이는 암 조직 내에 존재하는 표적 분자와 결합된 알파 방사성 동위원소를 사용하여 암 세포에 직접 피해를 입히고 주변 건강한 조직을 최소화할 수 있는 장점을 가지고 있다[69-71]. 표적 알파 치료의 임상 연구들은 다양한 암 유형에 대한 치료 효과를 보여주고 있는데 전립선암, 난소암, 신경내분비 종양 등에 대한 표적 알파 치료의 임상 시험 결과는 종양의 크기 감소, 생존 기간 연장, 임상 증상 개선 등의 긍정적인 결과를 보고하고 있다.

그러나, 표적 알파 치료의 잠재력을 최대한 발휘하기 위해서는 몇 가지 도전 과제가 있는데 치료물질의 합성과 공급, 조직 내 치료물질의 효율적인 전달, 방사선 선량 계획 및 최적화, 부작용 및 안전성 모니터링 등을 포함하며 이러한 측면들을 개선하기 위한 추가적인 연구와 기술적인 발전이 필요하다. 주요 과제 중 하나는 적합한 알파 방출 방사성핵종의 가용성과 생산인데 TAT에 대한 이상적인 방사성핵종은 표적 벡터의 약동학과 일치하는 반감기, 높은 특정 활동, 감마 또는 베타 방출이 없거나 최소인 유리한 붕괴 계획 및 안정적인 킬레이트 화학을 가져야 한다. 또한, 방사성핵종은 일상적인 임상 사용에 접근 가능하고 가격이 저렴해야 하는데 현재 225 Ac, 213 Bi, 212 Pb/212 Bi 및 227 Th/223 Ra와 같은 몇 가지 알파 방출 방사성핵종만 이러한 기준을 충족하고 있다. 그러나 이들 각각은 또한 수명이 길거나 독성이 있는 딸 핵종의 생성, 사내 발전기 또는 사이클로트론의 필요성 또는 제한된 가용성과 높은 비용과 같은 몇 가지 단점이 있기 때문에 이러한 한계를 극복할 수 있는 새로운 알파 방출 방사성핵종 또는 대체 생산 방법의 개발이 필요하다[72]. 그러나 충분한 양과 순도로 생산하는 어려움, 생체 내 킬레이트의 불안정성 또는 임상 경험 부족과 같은 몇 가지 과제에도 직면해 있어서 전임상 및 임상 연구에서 안전성과 효과를 평가할 뿐만 아니라 생산 및 공급 프로세스를 최적화하기 위한 더 많은 연구가 필요하다.

또 다른 과제는 타겟팅 벡터 및 전달 제형의 최적화이다. 타겟팅 벡터는 종양-관련 항원에 대한 높은 친화도 및 특이성, 낮은 면역원성 및 독성, 및 유리한 생물 분포 및 클리어런스를 가져야 한다. 타겟팅 벡터의 크기 및 특성에 따라, 분자량, 전하, 친수성 또는 원자가의 수정과 같은 다른 전략이 약동학 및 종양 흡수를 개선하기 위해 사용될 수 있다[73]. 더욱이, 전달 제형은 방사성핵종 또는 이의 딸들의 방출 또는 이동을 방지할 뿐만 아니라, 방사선 약제의 순환 및 저장 동안 안정성 및 무결성을 보장해야 한다. 이는 생물학적 환경으로부터 방사성핵종을 캡슐화하거나 차폐할 수 있는 적절한 킬레이트제, 링커, 스페이서3 또는 나노 제형을 사용하여 달성될 수 있다[69,74].

마지막으로 TAT의 방사성 생물학적 효과를 제대로 이해하고 변조하는 것인데 알파 입자에 의한 세포 사멸의 메커니즘은 복잡하고 직접적인 DNA 손상뿐만 아니라 반응성 산소 종, 방관자 신호 또는 면역 반응에 의해 매개되는 간접적인 효과도 포함한다. 이러한 효과는 선량률, 선량 분포, 세포 주기 단계, DNA 복구 용량 또는 종양 미세 환경과 같은 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 또한 이러한 효과는 종양 세포의 유형과 위치뿐만 아니라 정상 세포 및 조직과의 상호 작용에 따라 달라질 수 있다. 따라서 분자에서 전신에 이르기까지 다양한 수준의 생물학적 조직에서 TAT의 방사선 생물학에 대한 보다 포괄적이고 통합된 연구가 필요하며. 또한 TAT를 화학 요법, 면역 요법 또는 방사선 치료와 같은 다른 양식과 결합하여 효과를 향상시키고 내성을 극복할 가능성이 있는지 충분한 연구가 필요하다[75-77].

표적 알파 치료는 암 치료 분야에서 큰 관심을 끌고 있으며, 그 잠재력은 매우 유망하다고 평가되고 있다. 향후 더 많은 임상 연구와 전향적 연구를 통해 효과와 안전성을 더욱 확립하고 최적의 치료 전략을 개발하는 노력이 필요하며 이를 통해 암 치료의 패러다임을 바꾸는 혁신적인 치료 방법으로서 표적 알파 치료가 계속 발전해 나갈 수 있을 것으로 기대된다.

VI. 결 론

표적 알파 치료(TAT)는 알파 입자의 높은 세포독성과 짧은 범위를 이용하여 종양 세포를 선택적으로 죽이면서 정상 조직을 보호하는 암 치료의 새로운 방식이며 고도로 특이적이고 효과적인 암 치료 전략으로서, 많은 임상 연구와 실험

적 연구를 통해 그 잠재력이 입증되고 있다. 이 치료 방법은 암 조직 내에 존재하는 특정 분자를 표적으로 선택하여 알파 입자를 정확하게 전달하고, 이로 인해 암 세포에 대한 효과적인 파괴와 종양 억제 효과를 나타내는데 표적 알파 치료의 주요 장점 중 하나는 알파 입자의 물리적 특성에 있다. 알파 입자는 매우 높은 에너지와 짧은 유효 거리를 가지고 있어, 주변 건강한 조직에는 미미한 영향을 미치면서 암 조직 내의 표적 분자와 상호작용하여 암 세포에 치명적인 효과를 발휘하는데 이는 암 조직 내에서 알파 입자가 주변 세포와 상호작용하며 근접 효과를 유발하여, 암 세포의 DNA 손상과 셀 사멸을 유도하는 것으로 알려져 있다[69,75].

TAT는 다양한 종류의 암, 특히 기존 치료에 저항하거나 무반응인 암에 대해 전임상 및 임상 연구에서 긍정적인 결과를 보여주고 있으나 성공적인 임상 전환과 적용을 위해 극복해야 할 여러 도전과 한계가 있다. 여기에는 적합한 알파 방사성 동위원소의 제공과 생산, 표적 벡터와 전달 제형의 최적화, 방사생물학적 효과의 이해와 조절, 정확한 용량 산정과 독성 평가 등이 포함된다. 앞으로의 연구는 TAT를 위한 새롭거나 개선된 동위원소, 표적 벡터, 전달 제형, 방사·생물학 모델, 결합 전략, 영상 기법 등을 개발하는 데 집중해야 한다[72]. 또한 TAT는 암을 극복하는 새로운 치료제의 가능성이 있어서 암 환자의 삶의 질과 생존률을 향상시킬 수 있는 잠재력을 가지고 있으며 이를 위해 안전성과 유효성을 평가하기 위해서 보다 많은 암종과 보다 다양한 환자 집단을 대상으로 하는 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

[1] Das T, Pillai MRA. Options to meet the future global demand of radionuclides for radionuclide therapy. Nucl. Med. Biol. 2013;40(1):23–32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.09.007

[2] Yordanova A, Eppard E, K rpig S, Bundschuh RA, Sch nberger S, Gonzalz–Crmona M, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. Onco Targets Ther. 2017;10:4821–8. DOI: https://doi.org/10.2147/OTT.S140671

[3] Moumaris M, Bretagne JM, Abuaf N. Nanomedical devices and cancer theranostics. Open Nanomedicine J. 2020;6(1):1–11. DOI: https://doi.org/10.2174/2666150002006010001

[4] https://www.iaea.org/newscenter/news/new–technique–to–fight–prostate–cancer–iaea–organizes–first–of–a–kind–training–for–radiopharmacists

[5] Majkowska–Pilip A, Gawęda W, Żelechowska–Matysiak K, Wawrowiczet K, Bilewicz A, et al. Nanoparticles in targeted alpha therapy. Nanomaterials(Basel). 2020;10(7):1–25. DOI: https://doi.org/10.3390/nano10071366

[6] Nedrow JR, Josefsson A, Park S, B ck T, Hobbs RF, Brayton C, et al. Pharmacokinetics, microscale distribution, and dosimetry of alpha–emitter–labeled anti–PD–L1 antibodies in an immune competent transgenic breast cancer model. EJNMMI Res. 2017;7(1):57. DOI: https://doi.org/10.1186/s13550–017–0303–2

[7] Ackerman NL, Graves EE. The potential for Cerenkov luminescence imaging of alpha–emitting radionuclides. Phys Med Biol. 2012;57(3):771–83. DOI: https://doi.org/10.1088/0031–9155/57/3/771

[8] Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy: Effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. J Am Med Assoc. 1946;132(14):838–847. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870490016004

[9] Gudkov SV, Shilyagina NY, Zvyagin AV. Targeted radionuclide therapy of human tumors. Int J Mol Sci. 2015;17(1):1–19. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms17010033

[10] https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/glossary.htm#anchor_1556560988

[11] Cherel M, Davodeau F, Kraeber–Bodéré F, Chatal JF. Current status and perspectives in alpha radioimmunotherapy, Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2006;50:322–9. Retrieved from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17043629/

[12] Sgorous G. Alpha–particles for targeted therapy. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60(12):1402–6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.04.007

[13] Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium–223 chloride: A potential new treatment for castration–resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. Cancer Manag. Res. 2013;5:1–14. DOI: https://doi.org/10.2147/CMAR.S25537

[14] Walicka MA, Vaidyanathan G, Zalutsky MR, Adelstein SJ, Kassis AI. Survival and DNA damage in chinese

hamster V79 cells exposed to alpha particles emitted by DNA-incorporated astatine-211. Radiat. Res. 1998;150(3):263-8. DOI: https://doi.org/10.2307/3579974

[15] Sgouros G, Song H. Cancer stem cell targeting using the alpha-particle emitter, 213 Bi: Mathematical modeling and feasibility analysis George. Cancer Biother. Radiopharm. 2008;23(1):74-81. DOI: https://doi.org/10.1089/cbr.2007.0408

[16] Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ, Lewis JS. α-Emitters for radiotherapy: From basic radiochemistry to clinical studies-Part 2. J. Nucl. Med. 2018;59(7):1020-7. DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.117.204651

[17] Sollini M, Marzo K, Chiti A, Kirienko M. The five "W"s and "How" of targeted alpha therapy: Why? Who? What? Where? When? and How? Rend. Fis. Acc. Lincei. 2020;31:231-47. DOI: https://doi.org/10.1007/s12210-020-00900-2

[18] Huang CY, Oborn BM, Guatelli S, Allen BJ. Monte Carlo calculation of the maximum therapeutic gain of tumor antivascular alpha therapy. Med. Phys. 2012;39(3):1282-8. DOI: https://doi.org/10.1118/1.3681010

[19] Kassis AI. Therapeutic radionuclides: Biophysical and radiobiologic principles. Semin. Nucl. Med. 2008;38(5):358-66. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.05.002

[20] Tasnim I, Tala HS. Range of alpha particles in human tissue. J of Engineering and Applied Science. 2019;14(15):5060-3. DOI: https://doi.org/10.36478/jeasci.2019.5060.5063

[21] Pouget JP, Mather SJ. General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation. Eur. J. Nucl. Med. 2001;28(4):541-61. DOI: https://doi.org/10.1007/s002590100484

[22] Song H, Senthamizhchelvan S, Hobbs RF, Sgouros G. Alpha particle emitter radiolabeled antibody for metastatic cancer: What can we learn from heavy ion beam radiobiology? Antibodies. 2012;1(2):124-48. DOI: https://doi.org/10.3390/antib1020124

[23] Elbakry A, L brich M. Homologous recombination subpathways: A tangle to resolve. Sec. Human and Medical Genomics. Mini Review. 2021;12:1-7. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2021.723847

[24] Li X, Heyer WD. Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. Cell Research. 2008;18(1):99-113. DOI: https://doi.org/10.1038/cr.2008.1

[25] Hamada N, Maeda M, Otsuka K, Tomita M. Signaling pathways underpinning the manifestations of ionizing radiation-induced bystander effects. Curr Mol Pharmacol. 2011;4(2):79-95. DOI: https://doi.org/10.2174/1874467211104020079

[26] Azzam EI, De Toledo SM, Little JB. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect. Oncogene. 2003;22(45):7050-7. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206961

[27] Azzam EI, De Toledo SM, Gooding T, Little JB. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low uences of alpha particles. Radiat Res. 1998;150:497-504. DOI: https://doi.org/10.2307/3579865

[28] Wu LJ, Randers-Pehrson G, Xu A, Waldren CA, Geard CR, Yu Z, et al. Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(9):4959-64. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.4959

[29] Azzam EI, De Toledo SM, Spitz DR, Little JB. Oxidative metabolism modulates signal transduction and micronucleus formation in bystander cells from alpha-particle-irradiated normal human fibroblast cultures. Cancer Res. 2002;62(19):5436-42. Retrieved from https://aacrjournals.org/cancerres/article/62/19/5436/509200/Oxidative-Metabolism-Modulates-Signal-Transduction

[30] Matsumoto H, Hayashi S, Hatashita M, Ohnishi K, Shioura H, Ohtsubo T, et al. Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect. Radiat Res. 2001;155(3):387-96.

[31] Prise KM, O'Sullivan JM. Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2009;9(5):351-60. DOI: https://doi.org/

10.1667/0033-7587(2001)155[0387:iorban]2.0.co;2

[32] Sgouros G, Bodei L, Mcdevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: Clinical advances and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2020;19:589-608. DOI: https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9

[33] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2017;376(2):125-35. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427

[34] Pallares RM, Abergel RJ. Transforming lanthanide and actinide chemistry with nanoparticles. Nanoscale. 2020;12:1339-48. DOI: https://doi.org/10.1039/C9NR09175K

[35] Yue J, Pallares RM, Cole LE, Coughlin EE, Mirkin CA, Lee A, et al. Smaller CpG-conjugated gold nanoconstructs achieve higher targeting specificity of immune activation. ACS Appl Mater Interfaces. 2018;10(26):21920-6. DOI: https://doi.org/10.1021/acsami.8b06633

[36] Pallares RM, Choo P, Cole LE, Mirkin CA, Lee A, Odom TW. Manipulating immune activation of macrophages by tuning the oligonucleotide composition of gold nanoparticles. Bioconjug Chem. 2019;30(7):2032-7. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00316

[37] Xie D, Wang MP, Qi WH. A simplified model to calculate the surface-to-volume atomic ratio dependent cohesive energy of nanocrystals. J Phys Condensed Matter. 2004;16(36):401-5. DOI: https://doi.org/10.1088/0953-8984/16/36/L01

[38] Piotrowska A, Męczyńska-Wielgosz S, Majkowska-Pilip A, Koźmiński P, W jciuk G, C drowska E, et al. Nanozeolite bioconjugates labeled with 223Ra for targeted alpha therapy. Nucl Med Biol. 2017;47:10-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2016.11.005

[39] Sattiraju A, Xiong X, Pandya D, Wadas T, Xiong X, Sun Y, et al. Alpha particle enhanced blood brain/tumor barrier permeabilization in glioblastomas using integrin alpha-v beta-3-targeted liposomes. Mol Cancer Ther. 2017;16(10):2191-200. DOI: https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0907

[40] Mckeage K, Perry CM. Trastuzumab: A review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. Drugs. 2002;62(1):209-43. DOI: https://doi.org/10.2165/00003495-200262010-00008

[41] Caron PC, Jurcic JG, Scott AM, Finn RD, Divgi CR, Graham MC, et al. A phase 1B trial of humanized monoclonal antibody M195 (anti-CD33) in myeloid leukemia: Specific targeting without immunogenicity. Blood. 1994;83(7):1760-8. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V83.7.1760.1760

[42] Simmons D, Seed B. Isolation of a cDNA encoding CD33, a differentiation antigen of myeloid progenitor cells. J Immunol. 1988;141(8):2797-800. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.141.8.2797

[43] Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. Rev Urol. 2004;6:S13-8. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472940/

[44] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. J Nucl Med. 2016;57(12):1941-1944. DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178673

[45] Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, Reyneke F, Lawal I, Lengana T, et al. 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: A pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(1):129-138. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-018-4167-0

[46] Couturier O, Supiot S, Degraef-Mougin M, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Chatal JF, et al. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(5):601-14. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-005-1803-2

[47] Scheinberg DA, McDevit MR. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. Curr Radiopharm. 2011;4(4):306-20. DOI: https://doi.org/10.2174/1874471011104040306

[48] Wadas TJ, Pandya DN, Solingapuram Sai KK, Mintz

A. Molecular targeted α-particle therapy for oncologic applications. Am J Roentgenol. 2014;203(2):253-60. DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.14.12554

[49] McDevitt MR, Finn RD, Ma D, Larson SM, Scheinbeerg DA. Preparation of alpha-emitting 213Bi-labeled antibody constructs for clinical use. J Nucl Med. 1999;40(10):1722-7. Retrieved from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10520715/

[50] Larsen RH, Wieland BW, Zalutsky MR. Evaluation of an internal cyclotron target for the production of 211At via the 209Bi (α,2n)211 at reaction. Appl. Radiat. Isot. 1996;47(2):135-43. DOI: https://doi.org/10.1016/0969-8043(95)00285-5

[51] Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin. Cancer Res. 2005;11(12):4451-9. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2244

[52] Larsen RH, Borrebaek J, Dahle J, Melhus KB, Krogh C, Valan MH, et al. Preparation of 227Th-labeled radioimmunoconjugates, assessment of serum stability and antigen binding ability. Cancer Biother. Radiopharm. 2007;22:431-37. DOI: https://doi.org/10.1089/cbr.2006.321

[53] Kozak RW, Atcher RW, Gansow OA, Friedman AM, Hines JJ, Waldmann TA. Bismuth-212-labeled anti-tac monoclonal antibody: alpha-particle-emitting radionuclides as modalities for radioimmunotherapy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986;83(2):474-8. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.83.2.474

[54] Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, Fossa S. Overall survival benefit of Radium223 Chloride (Alpharadin™) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC): A phase III randomized trial (ALSYMPCA). 2011 European Journal of Cancer. 2011;47(2):3-3. Retrieved from https://abstracts.ncri.org.uk/abstract/overall-survival-benefit-of-radium-223-chloride-alpharadin-in-the-treatment-of-patients-with-symptomatic-bone-metastases-in-castration-resistant-prostate-cancer-crpc-a-phase-iii-randomiz-3/

[55] Tagawa ST, Sun M, Sartor AO, Thomas C, Singh S, Bissassar M, et al. Phase I study of 225Ac-J591 for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J. Clin. Oncol. 2021;39(15):5015. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5015

[56] Tagawa ST, Sun MP, Nauseef JT, Thomas C, Castellanos SH, Thomas JE, et al. Phase I dose-escalation results of prostate-specific membrane antigen-targeted radionuclide therapy (PSMA-TRT) with alpha-radiolabeled antibody 225Ac-J591 and beta-radioligand 177Lu-PSMA I&T. J. Clin. Oncol. 2023;41:5018. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms241411626

[57] Jurcic GJ, Larson SM, Sgouros G, Mcdevitt MR, Finn RD, Divgi CR, et al. Targeted αparticle immunotherapy for myeloid leukemia. Blood. 2002;100(4):1233-9. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V100.4.1233.h81602001233_1233_1239

[58] Rosenblat TL, McDevitt MR, Mulford DA, Pandit-Tskar N, Divgi CR, et al. Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res. 2010;16(21):5303-11. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0382

[59] https://www.doctorsnews.co.kr/news/articleView.html?idxno=21794

[60] Schmidt DF, Neumann C, Antke C, Apostolidis S, Martin A, Morgenstern R, et al. Phase 1 clinical study on alpha-therapy for non-Hodgkin lymphoma. In 4th Alpha-Immunotherapy Symposium, A Morgenstern, Ed. Dusseldorf, Germany; 2004.

[61] Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL, Van Eijck CH, Van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. J. Clin. Oncol. 2008;26(13):2124-30. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2553

[62] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, et al. 213Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to

beta radiation: A first-in-human experience. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014;41(11):2106-19. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-014-2857-9

[63] http://www.bosa.co.kr/news/articleView.html?idxno=2201031

[64] Krolicki L, Bruchertseifer F, Kunikowska J, Koziara H, Krolicki B, Jakuciński M, et al. Safety and efficacy of targeted alpha therapy with 213Bi-DOTA-substance P in recurrent glioblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(3):614-22. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-018-4225-7

[65] Cordier D, Forrer F, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Apostolidis C, Good S, et al. Targeted alpha-radionuclide therapy of functionally critically located gliomas with 213Bi-DOTA-[Thi8,Met(O2)11]-substance P: A pilot trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(7):1335-44. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-010-1385-5

[66] Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, Coleman RE, Friedmn AH, Friedmn HS, et al. Clinical experience with alpha-particle emitting 211At: Treatment of recurrent brain tumor patients with 211At-labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6. J Nucl Med. 2008;49(1):30-8. DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.107.046938

[67] Andersson H, Cederkrantz E, Back T, Divgi C, Elgqvist J, Himmelman J, et al. Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: Pharmacokinetics and dosimetry of (211)At-MX35 F(ab')2-A phase I study. J. Nucl. Med. 2009;50(7):1153-60. DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.109.062604

[68] Pallares RM, Abergel RJ. Development of radiopharmaceuticals for targeted alpha therapy: Where do we stand? Front. Med. 2022:1-16. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1020188

[69] Allen BJ, Raja C, Rizvi S, Li Y, Tsui W, Zhang D, Song E, et al. Targeted alpha therapy for cancer. Phys Med Biol. 2004;49(16):3703-12. DOI: https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/16/016

[70] McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD, Humm JL, Jurcic JG, Larson SM, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. Eur J Nucl Med. 1998;25(9):1341-51. DOI: https://doi.org/10.1007/s002590050306

[71] Cordes N, Meineke V. Cell adhesion-mediated radioresistance (CAM-RR): Extracellular matrix-dependent improvement of cell survival in human tumor and normal cells in vitro. Strahlenther Onkol. 2003;179(5):337-44. DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-003-1074-4

[72] Radchenko V, Morgensten A, Jalilian AR, Ramogida CF, Cutler C, Duchemin C, et al. Production and supply of alpha particles emitting radionuclides for Targeted Alpha Therapy (TAT). J Nucl Med. 2021;62(11):1495-503. DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.120.261016

[73] Pouget JP, Constanzo J. Revisiting the radiobiology of targeted alpha therapy. Front Med. 2021;8:1-11. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2021.692436

[74] Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. Tumor Biol. 2012;33(3):573-90. DOI: https://doi.org/10.1007/s13277-011-0286-y

[75] Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An overview of targeted alpha therapy with actinium-225 and bismuth-213. Curr Radiopharm. 2018;11(3):200-208. DOI: https://doi.org/10.2174/1874471011666180502104540

[76] Choi SG. Literature review of clinical usefulness of heavy ion particle as an new advanced cancer therapy. Journal of Radiological Science and Technology. 2019;42(6):413-22. DOI: http://dx.doi.org/10.17946/JRST.2019.42.6.413

[77] Song GS, Bae JR, Kim JG. A comparison for treatment planning of tomotherapy and proton therapy in prostate cancer. Journal of Radiological Science and Technology. 2013;36(1):31-8. DOI: https://doi.org/10.17946/JRST.2019.42.6.413

구분	성명	소속	직위
단독	최상규	단국대병원	정교수