

出國報告（出國類別：其他）

## 出席第 28 屆歐洲核醫學年會國際會議 出國報告

服務機關：核能研究所

姓名職稱：樊修秀 副研究員  
林武智 研究員

派赴國家：德國

出國期間：104 年 10 月 8 日~104 年 10 月 16 日

報告日期：104 年 11 月 3 日



## 摘 要

歐洲核醫學會（European Association of Nuclear Medicine；簡稱 EANM）每年輪流在歐洲各會員國舉辦國際性「歐洲核醫學年會」，為全球核醫學高階創新與新技術發展之指標會議之一，邀集產、官、學、研界提出相關論文，以促進核醫藥物相關領域科技研發、技術創新及商業模式之互動與合作。本次第28屆歐洲核醫學年會（28<sup>th</sup> EANM）在德國漢堡CCH（congress Center Hamburg）會展中心舉行。由EANM Congress Chair（2014-2016）Prof. Dr. Wim J.G. Oyen教授擔任會議主席，會期於2015年10月10日起至10月14日止，為期五天。

現今全球對疾病的探索與藥物開發之觀念，專注於作用機轉層次且高標靶性，而本所開發分子影像核醫藥物，可以觀察細胞與分子層次之活體組織生物反應過程、藉由極微量濃度之分子影像藥物來觀察接受體與基因表現，無庸置疑，扮演舉足輕重的角色。本次本所共4篇壁報論文獲大會接受展示，由本所林武智研究員與樊修秀副研究員出席28<sup>th</sup>歐洲核醫學年會會議與發表論文，本次與會聆聽各專業plenary演講、M2M或是CME訓練課程等，主要以針對腦神經退化疾病、腦瘤、癌症轉移藥物以及創新新藥開發為主軸，可作為本所立足於腦神經核醫藥物研發領域之研發的方向以及未來發展策略與方向參考。同時，收集其他腫瘤或心臟血管之最新發展資訊。

綜觀28<sup>th</sup> EANM，儼然已將學術研究單位、製藥公司、醫院之產學研醫界結合一體團隊合作聯盟，達到研發速度快且精準到位，期望能挑選具有疾病診斷與治療應用價值之核醫藥物，成功推向商品化，對本所而言，無庸置疑的指引本所核醫藥物開發與研發，一個全方位且極具參考價值之長遠策略思考之參考。

# 目 次

## 頁次

摘 要	i
一、目 的	1
二、過 程	2
(一) 行程	2
(二) 28 <sup>th</sup> EANM簡介	5
(三) 28 <sup>th</sup> EANM國際投稿分析	5
(四) 28 <sup>th</sup> EANM <u>Marie Curie Award</u>	6
(五) 28 <sup>th</sup> EANM <u>Highlight lectures</u>	8
(六) 失智症之診斷核醫藥物開發	12
(七) 神經發炎之診斷核醫藥物開發	16
(八) 巴金森氏症之診斷核醫藥物開發	17
(九) 腦瘤之診斷核醫藥物開發	18
(十) 應用PET/MRI於癌症轉移之診斷核醫藥物開發	19
(十一) 拜訪核醫藥物與相關儀器之展場	21
三、心 得	24
四、建議事項	25
(一) 採行分階段討論與合作聯盟，共創雙贏局面	25
(二) 最終目標朝商品化發展，成為全球競爭產品	25
(三) 取材Marie Curie創新思維，開創新發展領域	25
五、附 錄	26
附錄一：發表於28 <sup>th</sup> 歐洲核醫年會_POSTERs論文	26
附錄二：28 <sup>th</sup> EANM歐洲核醫年會_攜回資料	31

## 圖 目 錄

	頁次
圖一、德國漢堡會展中心 CCH(Congress Center Hamburg)位置圖	3
圖二、28 <sup>th</sup> EANM 研討會合影留念	3
圖三、本所 POSTER 壁報展示 (四篇)	4
圖四、28 <sup>th</sup> EANM 研討會之國際投稿分析與台灣排名	6
圖五、Alzheimer's disease 診斷造影劑 (for Tau) 分子結構	15
圖六、Alzheimer's disease 診斷造影劑 (for inflammation) 分子結構	16
圖七、全球 Tc-99m 生產供應模式與研究	22

## 表 目 錄

	頁次
表一、參加 28 <sup>th</sup> EANM_本所發表核醫研究論文統計表	1
表二、參加 28 <sup>th</sup> EANM_行程與工作重點	2
表三、28 <sup>th</sup> EANM Marie Curie Award 入圍的研究成果	6
表四、28 <sup>th</sup> EANM 獲得卓越研究表揚之 Highlight lectures	8
表五、失智症疾病所出現蛋白質之比較	13
表六、Amyvid <sup>TM</sup> 、Vizamyl <sup>TM</sup> 與 Neuraceq <sup>TM</sup> 三項商品化造影條件與結果比較	14
表七、腦瘤分級(Grade)與預後(prognosis)	18
表八、PET/SPECT 與 CT/MRI 優缺點之比較	19

## 一、目的

核能研究所(以下稱為本所)具有核醫藥物與醫材相關領域之各種研發能量，以突破創新思維與觀念，著眼於提昇人類未來健康與創造民生福祉議題，追求躍上國際研發舞台，並以滿足國內unmet medical need迫切醫界需求為研發方向，最終目標是造福國內病患並進軍世界。由於全球與台灣已進入老年化社會及全球競爭加劇之影響，因此，惡性腫瘤、腦血管病變、神經系統病變及心臟疾病勢將嚴重威脅國人健康。為因應早期診斷、早期治療、疾病防治與及預防醫學的發展，疾病的功能性探索及分子性診斷與治療技術之發展研究，是21世紀醫學科技發展的當務之急，亦是原子能科技在人類健康保健之重要使命。

本年度本所共4篇壁報論文榮獲大會接受，本所林武智研究員與樊修秀副研究員，代表參加本次第28屆歐洲核醫學年會與發表4篇核醫研究論文（論文統計如表一，論文內容請參閱附錄一），除將我國在核子醫學方向之努力研發成果向國際社會介紹與展示，期盼能藉此機會瞭解國外學者之觀點及建議。並且提升我國核醫在歐洲地區之交流機會與影響力外，更對本所未來核醫藥物相關計畫策略規劃與發展方向有極大助益。

表一、參加 28<sup>th</sup> EANM\_本所發表核醫研究論文統計表

序號	作者	論著名稱	壁報展示類別
1	胡家宇等	The distribution of F-18-labeled Histone deacetylase inhibitor (HDACi) by PET/CT imaging	Presentation Number: P127 Session: Molecular & Multimodality Imaging: PET – Clinical & Preclinical Evaluation
2	彭正良等	Development of cancer-targeted Nuclear/NIRF/PTT multi-modality theranostic probe	Presentation Number: P228 Session: Molecular & Multimodality Imaging: SPECT Tracers and Evaluations
3	李銘忻等	A New Model of Ge-68/Ga-68 Generator	Presentation Number: P313 Session: Radiopharmaceuticals & Radiochemistry: Miscellaneous
4	江秉芳等	Development and characterization of microspheres contained with different polymers for hepatoma therapy	Presentation Number: P516 Session: Basic Oncology: Miscellaneous

本次國外公差之主要目的有三：

1. 代表本所於28<sup>th</sup> EANM發表4篇核醫相關研究論文。
2. 積極參與28<sup>th</sup> EANM，學習最新核醫發展新知，並探知合作對象。
3. 積極參與28<sup>th</sup> EANM，提升本所國際能見度，並尋求藥物研發新契機。

## 二、過 程

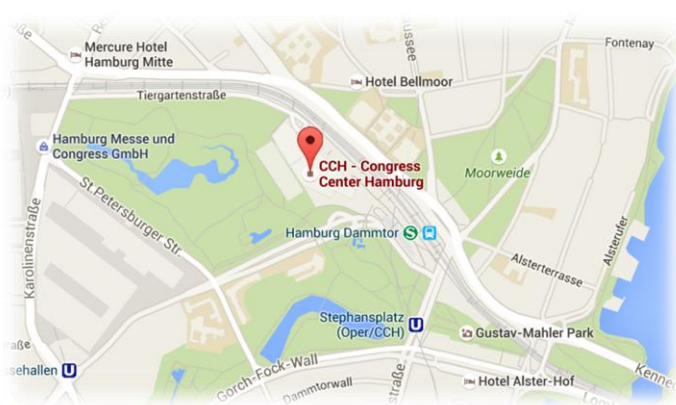
### (一) 行程

本次第28屆歐洲核醫學年會（28<sup>th</sup> EANM）在德國漢堡會展中心CCH（Congress Center Hamburg；CCH）舉行，漢堡是德國僅次於柏林的第二大城市，也是歐盟的第七大城市。漢堡市處於歐洲的中心，也是漢堡城市群的中心，其本身又是港口城市，所以漢堡對德國乃至整個歐洲的意義重大。本次公差自104年10月08日至104年10月16日共計9天，扣除飛機行程之來往，實際工作共5天，工作內容重點如表二。德國漢堡會展中心CCH位置圖，請參見圖一。

表二、參加 28<sup>th</sup> EANM\_行程與工作重點

日 期	工 作 重 點
104/ 10/ 08 ~ 104 / 10/ 09	去程: 台灣桃園國際機場(TPE)—阿姆斯特丹機場(AMS)—德國漢堡機場(HAM)
104/ 10/ 10 ~ 104/ 10/ 14	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 參加第 28 屆歐洲核醫學年會（28<sup>th</sup> EANM），張貼本所壁報論文 4 篇與陽明大學陳傳霖教授 1 篇。並與各單位菁英攝影留念於註冊會場（圖二）。</li><li>2. 聆聽各場次關於基礎與研發創新之 plenary、M2M 與 CME seminar 等。</li><li>3. 參觀儀器設施與藥物展示，討論核醫藥物最新進展。（議程請參閱附錄二）。</li></ol>
104/ 10/ 15 ~ 104/ 10/ 16	返程: 德國漢堡機場(HAM)—阿姆斯特丹機場(AMS) —台灣桃園國際機場(TPE)



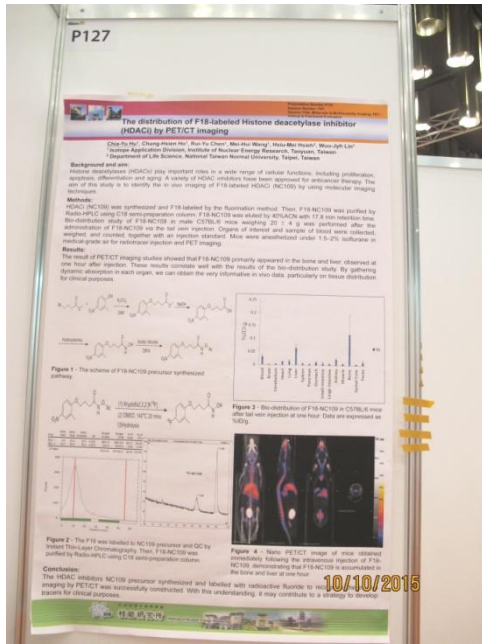


圖一、德國漢堡會展中心 CCH (Congress Center Hamburg) 位置圖

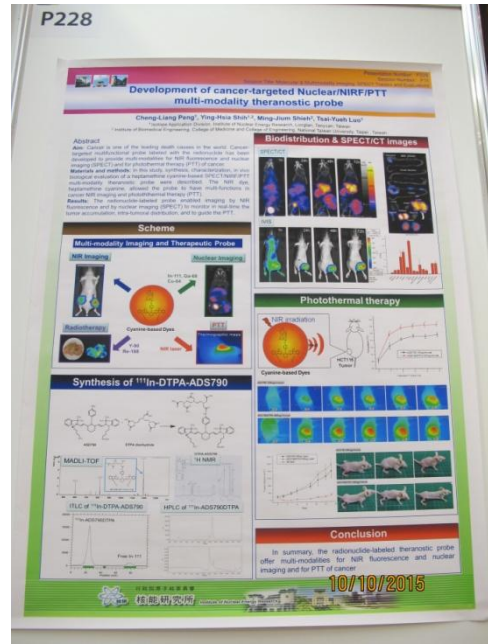


圖二、EANM會場合影留念：本所林武智研究員與樊修秀副研究員、彰化基督教醫院核醫科黃文盛醫師、中山醫學大學附設醫院核醫科高潘福醫師與羅浚哲放射師合影留念於28<sup>th</sup> EANM會場

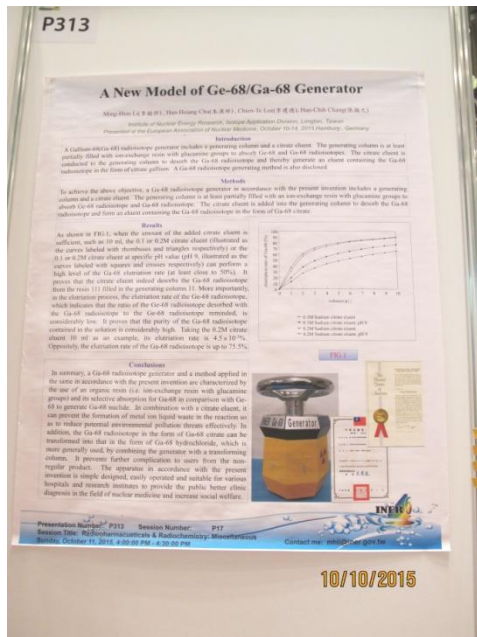
1. The distribution of F-18-labeled Histone deacetylase inhibitor (HDACi) by PET/CT imaging



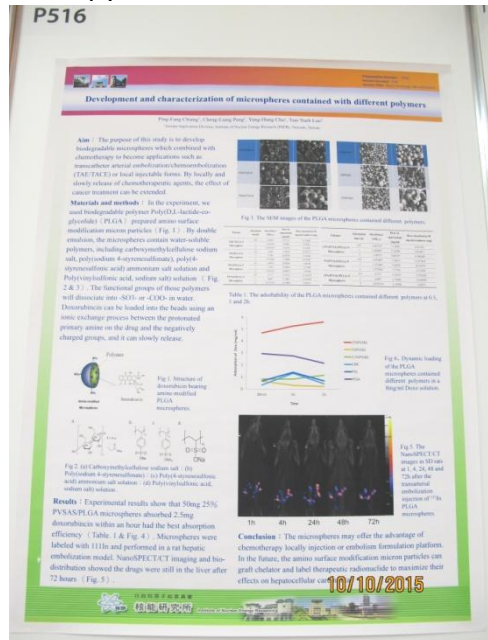
2. Development of cancer-targeted Nuclear/NIRF/PTT multi-modality theranostic probe



3. A New Model of Ge-68/Ga-68 Generator



4. Development and characterization of microspheres contained with different polymers for hepatoma therapy



圖三、本所 POSTER 壁報展示 (四篇)

## (二) 28<sup>th</sup> EANM 簡介

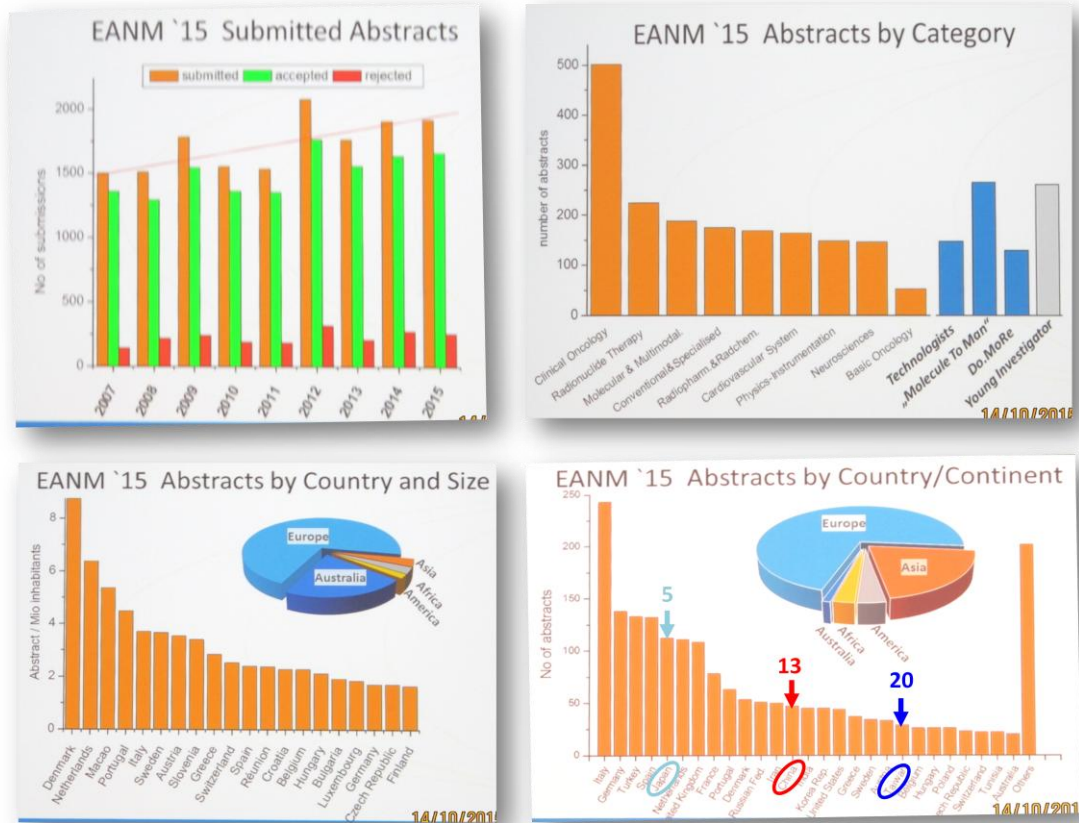
歐洲核醫學會(European Association of Nuclear Medicine; 簡稱 EANM) 每年輪流在歐洲各會員國舉辦國際性「歐洲核醫年會」，為全球核醫學高階創新與新技術發展之指標會議，邀集產、官、學、研界提出相關論文，以促進核醫藥物相關領域科技研發、技術創新及商業模式之互動與合作。

28<sup>th</sup> EANM在德國漢堡會展中心CCH (Congress Center Hamburg) 舉行。會議主席由EANM Congress Chair (2014-2016) Prof. Dr. Wim J.G. Oyen教授擔任。會期於2015年10月10日起至10月14日止，為期五天，由歐洲核醫學會(包括科學組與技術組委員會)主辦，議程內容專注於現行核醫藥物發展與未來發展，並與相關先進技術協會緊密結合，呈現核子醫學多種技術之知識密集面向。28<sup>th</sup> EANM在會議主題自新藥物開發、基礎研究、臨床技術、數據分析、案例互動交流、診斷性核醫藥物、治療性核醫藥物到新穎儀器發展等領域主題，依性質不同，可分為11類別，包括Committee Symposium、Do.MoRe (Dosimetry and Molecular and Radiotherapy)、Industry Sponsored Symposium、Interactive Session: Pitfalls & Artefact & Physiology-Interactive、Joint Symposium、M2M( Molecule to man)、Plenary Session、Pre-Congress Symposium、Scientific Programme (Plenary Sessions、Oral Sessions、Poster Presentation、Poster Walk、CME Programme-Continuing Medical Education)、Technologist Programme (CTE Programme-Continuing Technological Education、Mini Course、Technologist Oral Presentations)、Young EANM Daily Forum (Focus on the career perspective of young professional in the nuclear medicine)

## (三) 28<sup>th</sup> EANM 國際投稿分析

28<sup>th</sup> EANM由來自全球多國踴躍投稿，主要投稿主以歐盟國家為主，亞洲地區包括日本、韓國、中國大陸與台灣積極參與。本次總計有1,916篇摘要投稿，1,710篇被接受，包括500篇口頭報告與1,210篇壁報投稿。由2007-2015歷年投稿篇數與趨勢來看，呈現上升趨勢，其中，專業領域投稿以臨床Oncology研究篇數最多，高達約500篇，當然，其他如Neuroscience與Cardiovascular研究投稿亦相當踴躍。

由投稿國家/區域來看，本次研討會台灣投稿排名為第20名，中國大陸為第13名，日本為第5名。由此可看出，本國是具有競爭優勢的(圖四)。



圖四、28<sup>th</sup>EANM 研討會之國際投稿分析與台灣排名

#### (四) 28<sup>th</sup> EANM Marie Curie Award

每年度EANM頒發重要獎項之一就是居里夫人獎 (Marie Curie Award)，可說是參與發表研究團隊獲得最高榮譽之象徵，本次第28屆EANM最終獲選入圍題目共有3篇，分別來自於荷蘭 (2篇) 與瑞典 (1篇) 等。

第1篇 [荷蘭]：本篇屬於碳-11標幟新藥研究，主要探討<sup>[11C]</sup> preladenant造影劑於 adenosine A<sub>2A</sub> receptor之動物試驗之造影評估。

第2篇 [荷蘭]：本篇屬於臨床研究，主要探討缺血性心肌病中，心臟灌注、交感神經與疤痕大小等因子於預測誘發心律不整所扮演的角色。

第3篇 [瑞典]：本篇屬於臨床前研究，主要探討應用親和體 (affibody) 技術於新核醫藥物開發之可行性探討。

表三、28<sup>th</sup> EANM Marie Curie Award 入圍的研究成果

3 finalists chosen		Author
1	In vivo evaluation of [ <sup>11</sup> C] preladenant for imaging of adenosine A <sub>2A</sub> receptor in the conscious monkey (OP048) University Medical Center Groningen, Groningen, NETHERLAND Research Team for Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, JAPAN	X.Zhou

	Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, JAPAN	
2	Role of myocardial perfusion, sympathetic denervation, and scar size in predicting inducibility of ventricular arrhythmia in ischemic cardiomyopathy (OP067) VU University Medical Center, Amsterdam, NETHERLANDS	M.T.Rijnierse
3	Feasibility of affibody molecule-based PNA-mediated pretargeting (OP244) Institute for immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, SWEDEN School of Biotechnology, Division of Protein Technology, KTH Royal Institute, Uppsala, Stockholm, SWEDEN Rudbeck Laboratoriet, Uppsala, SWEDEN Uppsala University Hospital, Uppsala, SWEDEN Preclinical PET Platform, Department of Medical Chemistry, Uppsala University, Uppsala, SWEDEN	H.Honarvar

最後由第3篇-瑞典烏普薩拉大學（Uppsala University）H.Honarvar研究團隊之Feasibility of affibody molecule-based PNA-mediated pre-targeting (OP244)獲得2015 EANM最高榮譽居里夫人獎，當時頒獎典禮，H.Honarvar上台領獎時，該團隊莫不表現出振奮雀躍的歡呼聲。這是一個創新研究思維，開創出核醫新藥另一領域，可提供我們作為腦力激盪參考。

首先先介紹親和體（affibody）。親和體分子是一種不具免疫性的小蛋白質摺疊分子，由58個氨基酸所組成，具有3個 $\alpha$ 螺旋（ $\alpha$ -helix）結構，其中，第一及第二螺旋的第13號位置氨基酸可隨機突變，對結構不會有明顯影響，所以，可與任何標靶分子結合。相對分子量約為6.5-7 kDa。親和體與標靶分子的結合特性與抗體相似，親和體可作為抗體的替代品。

親和體的優點，在於可於in vitro條件下篩選獲得，可以用化學合成方法或原核生物來大量製備，分子量小、於生物體內的組織穿透性強、血漿清除率高，物理化學穩定性佳，另可與標記分子（例如：螢光蛋白、生物素等）結合，但不影響其與標靶分子的結合能力。目前研究多以蛋白質純化、酵素抑制、蛋白質捕獲與偵測試劑、影像診斷及標靶治療等方面研究範疇。

雖然親和體分子對於腫瘤具有高標靶性，但是，其代謝的特性，在腎臟清除率（renal clearance）之後有高度的腎臟再吸收（renal re-absorption），這種特性不利於以放射性金屬核種做為治療之用途。所以，H.Honarvar研究團隊提出概念，先以Affibody-based peptide nucleic acids (PNA)分子【anti-HER<sub>2</sub> Affibody-PNA chimera Z<sub>HER2:342</sub>-SR-HP1 containing 15-mer HP1 PNA recognition tag】，預先作前製標靶（pretargeting）後，再加入另一帶有放射性核種HP2互補探針【complementary HP2 hybridization probe】進行結合，可使放射性金屬核種能聚集在腫瘤位置（比腎臟高）。

利用以HER<sub>2</sub>-expressing SKOV-3 and BT474細胞株完成In vitro實驗，包括專一性結合試驗、親和性試驗與細胞試驗以及利用異種移植SKOV-3小鼠進行in vivo試驗，由in vivo數據結果發現，有無Z<sub>HER2:342</sub>-SR-HP1前製標靶的處理，其親和性與造影影像差異是相當明顯的，例如：(1) 單獨注射In-111-DOTA-Z<sub>HER2:k58</sub>，其吸收值腎臟高於腫瘤，(2) 預先注射Z<sub>HER2:342</sub>-SR-HP1作前製標靶，再注射放射性核種HP2互補探針，則明顯聚集於腫瘤位置，(3) 單獨注射In-111/I-125-HP2，則其在腫瘤聚

集量相當低。這份研究開啟另一以親和體為基礎的治療新視野，可應用在低能量beta emitter治療性核種（例如：Lu-177）或alpha emitters治療性核種（例如：Bi-212, Bi-213, and Th-227）。

## (五) 28<sup>th</sup> EANM Highlight lectures

由無論是口頭報告或是壁報展示（包括儀器技術類、臨床前研究類或是臨床研究類），本次被大會專家學者所選取出來之卓越研究報告，如表四。茲將卓越研究報告內容劃分成preliminary study、animal study與clinical study，以強化對於國際研究機構或單位之各項研究標的之發展趨勢以及商品化成熟狀態，有更深入的瞭解。

表四、28<sup>th</sup> EANM 獲得卓越研究表揚之 Highlight lectures

<b>Oncology-diagnosis- Prostate cancer</b>			
1	OP255	Usefulness of F-18 fluorochloine position emission tomography-computed tomography in occult biochemical recurrence of prostate cancer. A prospective multicentre study	Clinical study
2	OP088	prospective comparison of the detection rate of F-18 fluoromethylcholine (FMC) and ga-68 PSMA-HBED (PSMA) PET/CT in men with prostate cancer, rising PSA post curative intent therapy, being considered for target therapy	Clinical study
3	P709	F-18 FACBC PET/CT for the detection of recurrence in patients radically treated for prostate cancer with biochemical relapse: preliminary accuracy data	Clinical study
4	OP209	A novel Ga-68 labelled GRP receptor antagonist, Ga-68 Sarabesin 3, for prostate cancer imaging: first result in therapy naïve primary patients	Clinical study
5	OP617	Synthesis and evaluation of androgen receptor radioligand F-18 enzalutamide: comparison with F-18 FDHT	Preliminary study
6	OP427	NODAGA-PSMA: a versatile probe for SPECT/PET imaging of PSMA positive tumors	Preliminary study
7	OP426	Radiosyntheses and preclinical evaluation of radiofluorinated PSMA-ligands	Preliminary study
8	PW051	One pot F-18 AIF radiofluorination of glu-urea-lys(AHX)-HBED-CC PSMA ligand	Preliminary study
<b>Oncology-diagnosis- Neuroendocrine cancer</b>			
9	OP307	Ga-68 OPS202/Lu-177 OPS201, a high performance theranostic pair of radiolabelled somatostatin antagonists for PET imaging and radionuclide therapy translational aspects	Preliminary study

10	OP548	The influence of Ga-68 DOTATATE PET/CT imaging in the management decision of patients with neuroendocrine tumors	Clinical study
<b>Oncology-diagnosis- Intraoperative imaging and navigation</b>			
11	OP230	3D freehand-SPECT navigation for intraoperative radioactive seed localisation using single or multiple seeds in breast-conserving cancer surgery	Clinical study
12	OP306	Multimodal imaging as a means to (re)connect nuclear medicine to advances made in robot-assisted surgery for sentinel node biopsy of prostate cancer	Clinical study
<b>Oncology-diagnosis- Other solid neoplasms</b>			
13	OP302	Predictive value of F-18 FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicenter study	Clinical study
14	OP494	Clinical Impact of Simultaneous F-18 FET PET/MRI for pediatric CNS tumors	Clinical study
15	OP620	PET imaging of c-Met in cancer with Cu-64 labeled hepatocyte growth factor	Preliminary study
<b>Oncology-therapy-Preclinical highlights</b>			
16	OP244	Feasibility of affibody molecule-based PNA-mediated pre-targeting	Preliminary study
17	OP487	Involvement of direct and indirect (bystander) cytotoxic effects in alpha-RIT of small volume peritoneal carcinomatosis using PB-212-labeled mAbs	Preliminary study
18	OP392	Clinical relevance of targeting SSTR2, GRPR and CXCR4 with radioligands for imaging and therapy in breast cancer	Clinical study
<b>Oncology-therapy- Prostate cancer</b>			
19	OP308	First results with Lu-177 PSMA-617 in targeted radionuclide therapy of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer	Clinical study
20	OP430	Value of Ga-68 PSMA PET/CT for patient selection and follow-up of metastasized prostate cancer patients undergoing peptide radioligand therapy (PRLT) with Lu-177 DOTAGA PSMA inhibitor	Clinical study
21	OP141	Quantifying the effect of peptide amount on the biologically effective dose for therapy using Lu-177 labeled PSMA ligands	Clinical study
<b>Oncology-therapy- Other solid tumors</b>			
22	OP226	Radionuclide therapy of metastatic melanoma with benzamide derivate I-131 BA100 after patient stratification with F-18 DOPA	Clinical study
23	OP423	Efficacy of radioembolization with Ho-166 microspheres	Clinical study

24	OP197	Recurrent glioblastoma multiforme local alpha emitters targeted therapy with Bi213-DOTA substance P	Clinical study
25	OP420	Phase II study of Lu-177 labeled anti-carbonic anhydrase IX monoclonal antibody girentuximab in patients with advanced renal cell carcinoma	Clinical study
26	OP421	Preliminary experience in treating high-risk neuroblastoma using tandem high dose dosimetry-guided I-131 MIBG treatment combined with chemotherapy	Clinical study
27	OP040	Preliminary dosimetry results from a phase II study evaluating the efficacy and safety of ultratrace® iobenguane I-131 in patients with relapsed/refractory malignant pheochromocytoma/paraganglioma	Clinical study
28	OP035	First-in-man experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with Lu-177 and Y-90 labelled pentixather in heavily pretreated MM patients	Clinical study
29	P162	Comparison of murine and chimeric version of the anti-CD37 antibody HH1 used for antibody-radionuclide conjugated (ARC) therapy of non-hodgkin lymphoma	Preliminary study

#### Neuroscience

30	OP099	carbonylation via conversion of C-11 CO <sub>2</sub> into C-11 CO mediated by C-11 silane derivatives	Preliminary study
31	OP103	efficient production of PET tracers on a preparative scale via copper-mediated radiofluorination under “minimalist” conditions	Preliminary study
32	PW026	imaging of brain TSPO expression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis with F-18 DPA-714 and micro-PET/CT	Animal study
33	OP053	Longitudinal imaging of acute neuroinflammation with C-11 PBR28 in an ischemic stroke rat model	Animal study
34	OP051	PET imaging of Tau pathology in transgenic mouse models using F-18 THK5117	Animal study
35	OP048	In vivo evaluation of C-11 preladenant for imaging of adenosine A <sub>2A</sub> receptors in the conscious monkey	Animal study
36	OP322	The GLP-1 analogue liraglutide prevents the decline of brain glucose metabolism in Alzheimer’s Disease: randomized, placebo-controlled double-blinded clinical trial	Clinical study
37	OP557	Simplified quantification of the dopamine transporter using F-18 PE-PE2I in PD patients and control subjects	Clinical study
38	OP323	A randomized, controlled, multicenter, international study of the impact of florbetapir (F-18) PET amyloid imaging on patient management and outcome	Clinical study



<b>Cardiovascular</b>			
39	OP546	feasibility of one-eighth time gated myocardial perfusion SPECT functional imaging using IQ-SPECT	Clinical study
40	OP168	clinical utilization of submillisievert stress only myocardial perfusion imaging and concurrent coronary artery calcium score: a single institutional experience of a novel cardiac SPECT camera using cadmium zinc telluride (CZT) semiconductor technology	Clinical study
41	OP113	correcting for patient motion on a solid state multiple pinhole dedicated cardiac camera	Clinical study
42	OP436	value of FDG-PET/CT and cardiac MR for the diagnosis and therapy monitoring in cardiac sarcoidosis	Clinical study
43	P378	the prognostic value of baseline F-18 FDG PET/CT in steroid naïve-vessel vasculitis: introduction of volume-based parameters	Clinical study
44	OP474	evaluation of the radiotracers Ga-68 pentixator targeting the CXCR4 receptor with PET-MRI in a rabbit model of atherosclerotic plaques	Animal study
45	OP067	role of myocardial perfusion, sympathetic denervation, and scar size in predicting inducibility of ventricular arrhythmia in ischemic cardiomyopathy	Clinical study
46	OP186	occurrence and characterization of perfusion defects on N-13 NH3 myocardial PET/CT due to acute branch occlusion after ramus descendens anterior stenting	Clinical study
<b>Others</b>			
47	OP205	Radiolabelled superagonist rhTSH analogues TR1401 and TR1402 for in vivo imaging of poorly differentiated thyroid cancer	Preliminary study
48	OP106	Tc-99m CXCL8 SPECT to image disease activity in inflammatory bowel disease	Clinical study
49	OP443	Impact of colonic transit scintigraphy on clinical decision making in severely constipated children	Clinical study
<b>Physics/instrumentation</b>			
50	OP501	G-SPECT-1: a full ring high sensitivity and ultra-fast clinical molecular imaging system with < 3mm resolution	Preliminary study
51	OP200	Initial experiences with the Mediso nanoScan preclinical SPECT/MR	Preliminary study
52	P53	The general idea the functionality behind real-time handheld emission spot allocator (rthESA) for simultaneous fusion imaging with ultrasound	Preliminary study

53	OP042	Multiparametric characterization of early tumor response using PET/MR in patients with lung cancer using a voxelwise analysis	Clinical study
54	OP277	Different DNA damage repair in blood lymphocytes after peptide receptor radionuclide therapy and radioiodine therapy of thyroid cancer	Preliminary study
55	OP637	Cumulative radiation dose received by diagnostic imaging during staging and treatment of primarily operable ewing sarcoma in patients diagnosed in Norway 2005-2012	Clinical study

由各領域研究成果所選拔出的Highlight lectures，主要分為腫瘤、神經科學與心血管方面，摘錄領域重點如下：

### 1. Oncology：

- (1) diagnosis 診斷：主側重於攝護癌( prostate cancer )與神經內分泌腫瘤( NET )之基礎與臨床研究、探討 PSMA PET/CT 於攝護癌診斷之黃金標準建立、開發新型腫瘤標靶造影劑、影像醫學進入手術房之評估。
- (2) therapy 治療：治療核醫藥物新策略與新核種開發，例如：應用 Ra-223 PSMA 於攝護癌治療、BA100 應用於黑色素瘤 ( melanoma ) 治療、CD37 應用於淋巴癌治療。

### 2. Neuroscience：

包括放射氟化 minimalist 合成策略探討、新 transgenic 疾病動物模式、諸多新 PET 造影劑的基礎與臨床研究。

### 3. Cardiovascular：

CZT SPECT/CT 與 IQ SPECT 之心臟造影影像數據最佳化探討、發炎( inflammation )、心臟結節病 ( Cardiac sarcoidosis ) 與大血管炎 ( Large vessel vasculitis ) 分子影像研究。

## (六) 失智症之診斷核醫藥物開發

荷蘭阿姆斯特丹 VU University Medical Center-Alzheimer Center，Philip Scheltens 教授於 plenary 演講 ( OP022 ) 指出，從罹病病患人數、醫療支出方面的數據，可知失智症對於全球之衝擊十分巨大，今年 2015 全球約 4,680 萬患者，目前，以每 20 年增長一倍之增長速度成長，預估到 2030 可達約 7,470 萬，甚至於 2050 高達 1 億 3,150 萬人罹患失智症，平均每三秒新增一名患者，大部分快速增長病患數來自於中低收入國家，今年 2015 約新增 990 萬失智症病患，根據研究指出，2015 全球失智症病患數，亞洲地區 2,290 萬、非洲地區 400 萬、美洲地區 940 萬、而歐洲地區 1,050 萬。粗估 2015 支出的醫療負擔達美金 8,180 億，2018 達到美金 1 兆，甚至於 2030 即可突破 2 兆美金。相較於今年 Apple ( 美金 7,420

億)或 Google(美金 3,680 億)市場收益,失智症的醫療與照顧支出高達美金 8,180 億。依據行政院經建會之台灣 1976-2060 人口結構評析報告,本國人口結構已由燈籠型態(上下窄中寬)逐漸轉為瓶罐型態(上寬下窄),台灣已屬於「高齡化社會」,台灣 65 歲以上輕度認知功能障礙(mild cognitive impairment, MCI)人口比例,約佔 65 歲以上老年人口 10.2%左右,而 75 歲以上老年人口, MCI 所佔的比率可高達 13.01%。MCI 輕度認知功能障礙者,會漸近的發展成為 AD,因此,失智症盛行率隨著年齡的增加而增加,另隨著失智症患者急劇增多,衍生而出的健康問題一一浮現,造成保險資源與社會成本極大負擔,亟需開發精確診療技術,因此不可不謹慎地面對此已浮現且劇烈的危機。

失智症是一種漸進式功能退化症狀,如同發燒一般,由多種不同的原因如血管型、混合型與退化型疾病(例如:AD、DLB、FTD 等)所造成的,大部份的失智症可說是由細胞外 amyloid plaque 之 A $\beta$  fragment 與細胞內神經纖維 Neurofibrillary Tangles (NFTs)之磷酸化 Tau protein 等等蛋白質累積而造成的疾病,換言之,在這些主要的失智症疾病,有可能會出現相同的蛋白質,彙整如表五。

表五、失智症疾病所出現蛋白質之比較

Dementia	A $\beta$	Tau	p-tau	$\alpha$ -synuclein	TDP-43
AD	X	X	X	X	
DLB	X	X		X	
FTD	X	X			X
PSP		X			
CBD	X	X			
CTE	X		X	X	X

【備註：阿茲海默症(Alzheimer's disease; AD)、路易體失智症(Dementia with Lewy bodies; DLB)、額顳葉型失智症(Fronto-temporal lobar dementia; FTD)、進行性核上麻痺症(Progressive supranuclear palsy; PSP)、皮質基底核退化症(corticobasal degeneration; CBD)、慢性創傷性腦病(chronic traumatic encephalopathy; CTE)、TDP-43: TAR DNA-binding protein 43。】

到目前為止,對於 AD 診斷可依 post-mortem 的病理學變化來判別,但會有 10-30%的不確定的誤判。此外,尚可依病變組織出現 $\beta$ -amyloid plaques、tau tangles 與 $\alpha$ -synuclein 等特徵來參酌。阿茲海默氏症(Alzheimer's disease; AD)與失智症之診斷核醫藥物的開發,最早研究可追溯匹茲堡大學開發出[<sup>11</sup>C]Pittsburgh B 或簡稱[<sup>11</sup>C]PiB,屬於第一代正子影像藥物。但是具有白質區非特異性結合(nonspecific binding)以及 C-11 半衰期僅有 20 分鐘導致無法商業化等的缺點。

### 1. $\beta$ -amyloid plaques

$\beta$ -amyloid plaques 應用於診斷失智症之核醫藥物，已有數種藥物上市。綜整其研究發展思維，依合成路徑不同可分成兩類，第一類由 $^{11}\text{C}$ PiB 衍生而來的分子，針對 amyloid 具有高度親和性 ( $K_d < 10\text{nm}$ )，包括(1) Flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ GE067,  $^{18}\text{F}$ 3'-F-PIB)【Vizamyl™】。(2)  $^{11}\text{C}$ SB13  $\rightarrow$  Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ AV-1,  $^{18}\text{F}$ BAY949172)【Neuraceq™】 $\rightarrow$  (3) Florbetapir: ( $^{18}\text{F}$ AV-45)【Amyvid™】。(4)  $^{11}\text{C}$ AZD2184  $\rightarrow$   $^{18}\text{F}$ AZD4694。另一類為(5)  $^{18}\text{F}$ FDDNP，對 amyloid 與 tau tangles 均具有親和性。蒐集相關資料彙整得知，目前(1)~(3)項藥物已獲美國 FDA 核准上市，而 $^{18}\text{F}$ AZD4694 亦於今年三月提出藥證申請核准中。茲將 GE 公司演講者丹麥 Aarhus university Dr.Books 博士 (LS03) 所提及之 Amyvid™、Vizamyl™ 與 Neuraceq™ 三項商品化藥物，進行造影條件與結果比較 (表六)。

表六、Amyvid™、Vizamyl™ 與 Neuraceq™ 三項商品化造影條件與結果比較

	<b>Amyvid™</b>	<b>Vizamyl™</b>	<b>Neuraceq™</b>
Company	Elli Lilly	GE healthcare	Piramal Healthcare
Sensitivity% / specificity%	Pivotal study 92/100	Pivotal study 86/92	Pivotal study 100/86
Inter-reader agreement (Kappa)	0.75-0.85	Not included in SmPC	0.68-.087
Image Acquisition	After 30-50 min	After 90min	US after 45-130min EU after 90min
Scan duration	10min	20min	US 15-20min EU 20min
Scan method	Visual binary read	Visual binary read	Visual binary read
Half-life	110min	110min	110min
Dose activity	370mBq	185MBq	300MBq(240-360MBq)
Radiation exposure/doae	7mSv	5.9mSv	300MBq $\rightarrow$ 5.8mSv 360MBq $\rightarrow$ 7.0mSv

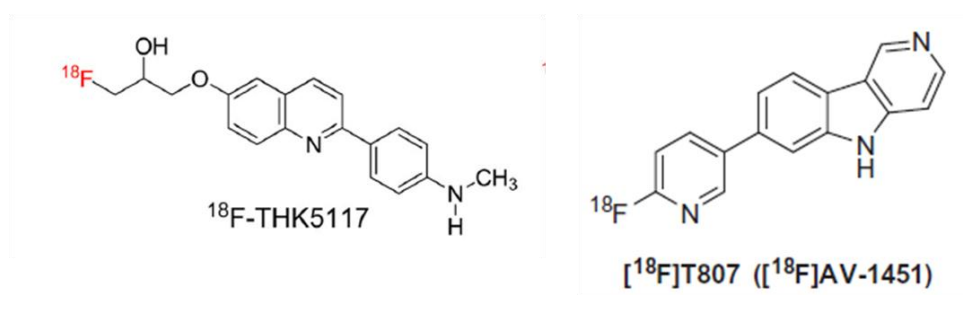
$\beta$ -amyloid 造影數據無法成為阿茲海默氏症的唯一診斷工具。以 Vizamyl™ (flutemetamol F 18 injection) 為例，GE 公司的 Vizamyl™ 於 2012 年獲得美國 FDA 核准上市，為第二張評估阿茲海默氏症與失智症之 PET 放射性診斷藥物。Vizamyl 造影呈現陰性結果，表示腦部有微量或無的 A $\beta$  聚集，但若為陽性結果，僅能說明腦部內有中度或大量的 A $\beta$  聚集。臨床數據顯示， $\beta$ -amyloid 同樣可能出現於其他失智症病患以及未有任何神經疾病的老年人。也就是說，會有所謂不易診斷情形發生。儘管如此，Philip Scheltens 教授仍指出 PET 造影結果深具參考價值，包括可提高診斷信心度從 71 $\pm$ 17% 到 87 $\pm$ 17%、可能改變傳統醫療

之診斷工具使用等。目前 GE 公司已藉由自動化影像分析來提昇 sensitivity，而避免人工之影像分析不同而造成數據判讀差異。

另一場次，Dr.Books 博士指出從比利時 Leuven 所執行臨床使用 VizamyI™ 之 PET 數據得到極佳的 S/N 對比值（相對於 celebrum 吸收值）。已可明顯區分 normal 與 abnormal(可能患有 Alzheimer's disease)，其 sensitivity 與 specificity 已可達到 93.1%與 93.1%。

## 2. tau tangles

除 $\beta$ -amyloid plaques 外，Tau tangles protein 亦可作為診斷藥物，但其影像數據不同於 $\beta$ -amyloid plaques。Tau tangles protein 屬於 MAPs 細胞骨架相關蛋白質（microtubule-associated proteins；MAPs），主要存在於中樞與週邊神經系統的神經元，人體 Tau tangles protein 基因存在於染色體 17q21 且含有 16 exons，由於 mRNA 裁剪修飾的不同，共計產生 6 種 isoforms，新生兒與成年人存在不同的 isoforms，例如，3R/ON 只表現於新生兒神經元，而成人則含具有 6 種 isoforms。Tau tangles 具有以下優點，包括 AD 病患早期就有 Tau tangles 聚集、臨床徵兆的相關性比 $\beta$ -amyloid plaques 佳等，所以被認為是具潛力的診斷藥物，目前應用於失智症診斷之核醫藥物開發，包括 F-18 THK5117、F-18 THK5351 與 F-18 AV-1451 (F-18 T807) 等藥物，大部分藥物仍屬起步階段，但 F-18 AV-1451 (F-18 T807) 已進入 phase II 階段。THK5117 與 F-18 AV-1451 (F-18 T807) 結構，如圖五。



圖五、Alzheimer's disease 診斷造影劑（for Tau）分子結構

### (1) F-18 THK5117：

有關 F-18 THK5117，獲選為研討會之卓越研究報告，共計一篇。由德國慕尼黑大學 A.Rominger 教授領導之團隊與日本 Tohoku university 跨國合作的研究成果，“PET imaging of Tau pathology in transgenic mouse models using F-18 THK5117”(OP051)，主要應用 $\mu$  PET 觀察 F-18 THK5117 在 P301S、biGT 與 Tau22 等三種 transgenic 老鼠模式中 Tau protein 之病理變化，並結合放射自動顯影術（autoradiography）與病理組織切片（histopathology）

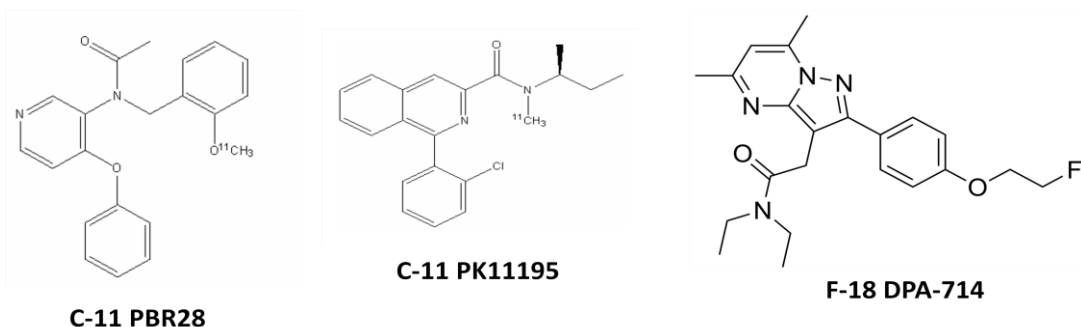
分析驗證，以期望找出適當的用於療效評估的動物模式。結果發現，F-18 THK5117 之 Tau 造影結果與其他兩項驗證數據符合，且適用於療效評估的 transgenic 老鼠以 Tau22 為佳 (Tau22 > biGT > P301S)。

### (3) F-18 AV-1451 (F 18 florbetapir, F-18 T807)

有關 F-18 AV-1451，獲選為研討會之卓越研究報告，共計一篇。以法國、義大利與美國之研究單位以“A randomized, controlled, multicenter, international study of the impact of florbetapir (F-18) PET amyloid imaging on patient management and outcome”(OP323)多中心臨床試驗為題目，多中心臨床試驗共計 599 名病患參與 (法國-174 名病患、義大利-221 名病患與美國-223 名病患)，主要研究追蹤接受該藥物 PET 造影後對於病患管理的衝擊，這是全球首次大型試驗，希望能建立全球級或國家級的醫療指引。另由 Dr.Books 博士演講可知，可明顯看到隨著 MCI 發展成 AD 過程，F-18 AV-1451 造影變化呈現正相關。目前所知，多項 USA phase II 臨床試驗正如火如荼進行中，共計 21 項，其試驗委託者分別為 Avid Radiopharmaceuticals、Washington University School of Medicine、Institute for Neurodegenerative Disorders、Roche Pharma AG、Molecular NeuroImaging、University of Pennsylvania、Samuel Gandy、The Cleveland Clinic 等。

## (七) 神經發炎之診斷核醫藥物開發

神經退化過程 (neurodegenerative processes) 之主要表徵是神經發炎現象，發炎程度受已活化腦部免疫細胞 (microglia) 與星狀細胞 (astrocytes) 來調控。而 microglia 可調節周邊苯二氮接受體 (peripheral benzodiazepine receptor; PBR) 表現，PBR 是一種轉運蛋白 (Translocator protein; TSPO) (18 kDa 分子量)，為線粒體膜外蛋白質，存在於肝臟、心臟、腎上腺、睪丸、造血系統淋巴細胞以及大腦。在正常腦組織，TSPO 表現量相當低，當腦部受傷害時，microglia 被活化而造成 TSPO 表現量增加，此種特性讓 TSPO 可以作為神經發炎或神經退化疾病的臨床指標。針對 TSPO 造影藥物計有 C-11 PBR28、C-11 PK11195 與 F-18 DPA-714，結構 (圖六)。



圖六、Alzheimer's disease 診斷造影劑 (for inflammation) 分子結構

有關神經發炎方面造影劑研究，獲選為研討會之卓越研究報告，共計二篇，均為針對 TSPO 的造影研究。

F-18 DPA-714：由義大利 Naples 生物研究團隊與法國 biomedical imaging 研究團隊共同合作以 F-18 DPA-714 對於 transgenic SOD1G93A 老鼠之免疫細胞活性之可行性評估，“imaging of brain TSPO expression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis with F-18 DPA-714 and micro-PET/CT”(PW026)，獲選為卓越研究報告。利用 ALS 動物模式（腦幹內已具有神經退化區域且高度 microglia 活性表現）進行研究，結果發現該區域 TSPO 表現量與 F-18 DPA-714 吸收值呈現正相關。

C-11 PBR28：由瑞典 Karolinska Prof.Halldin 研究團隊以“Longitudinal imaging of acute neuroinflammation with C-11 PBR28 in an ischemic stroke rat model”(OP053)，獲選為卓越研究報告。利用 M2CAO 缺血性中風鼠研究腦部神經發炎現象，以免疫螢光法（anti-Cd11b 與 anti-GFAP, TSPO marker）與 C-11 PBR28 兩種方法為之，結果發現 C-11 PBR28 造影與神經發炎程度呈現正相關，該研究最終目的在於期望透過了解發炎過程來尋求治療策略。此外，荷蘭與巴西研究團隊之 P. Kopschina Feltes 專家利用 herpes simplex type-1 virus 誘發神經發炎的動物模式，進行臨床前研究之 C-11 PBR28 與 C-11 PK11195 之藥物動力學的比較，發現 C-11 PBR28 優於 C-11 PK11195，在於可精準偵測 TSPO 過量表現、具有快速的清除率、higher sensitivity 以及各腦區的 BP<sub>ND</sub> 佳，因此，足以證明出 C-11 PBR28 發展潛力。

C-11 PK11195：目前臨床試驗已證明 C-11 PK11195 ( [<sup>11</sup>C]1-(2-chlorophenyl-N-methylpropyl)-3-isoquinoline carboxamide ) 與 AD 的關聯性，C-11 PK11195 是最早用於 TSPO 造影研究，但是 C-11 PK11195 仍具有諸如 low S/N ratio、腦組織 bioavailability 效果差、non-specific 非特異性結合多以及對於中等程度的神經發炎之造影結果差等缺點，所以，仍停留於 phase I 臨床試驗階段。經由 Dr.Books 博士演講可知，microglia 活性與迷你心智狀態測驗(Mini-Mental State Examination, MMSE) 兩者間呈現相關性，隨著 microglia 活性表現增加，MMSE 分數則降低。

## (八) 巴金森氏症之診斷核醫藥物開發

目前全球僅有兩種多巴胺轉運體(dopamine transporter; DAT)造影劑上市，一為 GE Healthcare 的 DaTSCAN (2000 於歐洲上市)，另一為本所商品化產品「核研多巴胺轉運體造影劑 ( <sup>99m</sup>Tc TRODAT-1 ) 」，分子式 <sup>99m</sup>Tc-[2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.0.1]oct-2 -yl] methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl] amino]ethanethiolato(3-)-N2,N29,S2,S29] oxo-[1R-(exo-exo)] (2005 於台灣上市)

F-18 PE-PE2I：有關 DAT 多巴胺轉運體造影劑研究，過去發現 C-11 PE2I *in vivo* 定量分析的問題，例如 (1) 緩慢的藥物動力以及 late peak equilibrium，(2) 至少出現一種以上的放射性代謝物可通過 BBB。本次瑞典 Karolinska Prof.Halldin 研究團隊以“Simplified quantification of the dopamine transporter using F-18 PE-PE2I in PD patients and control subjects”(OP557)。獲選為研討會之卓越研究報告，共計一篇。主要貢獻在於找到最佳的造影數據擷取時間點以可提供最貼近 BP<sub>ND</sub> 之 specific binding ratio(SBR)定量數值。

其他發展藥物仍相當多，包括如 I-123 FP-CIT、C-11 Donepezil、F-18 DOPA、Cu-62 ASTM 與 6-F-18-Anle 138b 等，但也同樣處於 preliminary 研究階段。

## (九) 腦瘤之診斷核醫藥物開發

本次由英國 Manchester university 分子影像中心 K.Herholz 教授進行 CME 醫學繼續教育演講，“molecular aspects of brain tumors and specific PET radiotracers”(OP213)，關於以應用特定 PET 核醫造影對腦部腫瘤 (brain tumor) 之觀點闡釋。現代 brain tumor 造影多半依賴 MR 數值與組織切片為主，可將腦瘤分為五級 (表七)，glioma 腦瘤往往是混合型的，例如可同時存在 low-grade 與 high-grade 型態，而組織學上正確的腦瘤分級對於治療方式的選擇，扮演極重要的角色，而目前 PET 造影數據一般僅提供額外的佐證資料或作為療效評估的參考用途，但因現今影像融合技術的進步以及與可作為申請查驗登記之佐證資料，使得 PET 影像數據變得更加有參考價值，換言之，可進一步思考將 PET 造影檢查技術導入於醫院工作流程以及納入腦瘤切除計畫之評估考量。

目前腦瘤造影劑的開發，可從血管變化與細胞變化機制作為切入點，從血管變化著手，包括血管通透性的增加、內皮細胞 (endothelial cell) 的活化、血腦障壁的破壞情形來觀察。以及，從細胞變化著手，包括糖解作用的增加、脂質代謝的改變以及細胞增生等方面。無論透過以上血管變化或細胞變化之造影數據，均可作為瞭解腦瘤變化之有利手段。

表七、腦瘤分級(Grade)與預後(prognosis)

分級 (grade)	平均存活期 (median survival)	組織型態 (histological types)	分子標記 (molecular markers)
1	cure possible	Pilocytic astrocytoma	BRAF
2	10-16 years	Oligodendroglioma	1p/19q
2	6-8 years	Astrocytoma	IDH1/2, TP53
3	3 years	Anaplastic astrocytoma	
4	3-24 months	Giloblastoma	10p loss



值得注意的是，有關於氨基酸( amino acid )造影劑以及腦瘤接受體( brain tumor receptors ) 造影劑的開發。氨基酸造影劑的開發可關注在胺基酸運輸或代謝途徑等，氨基酸造影劑可提供極佳的 sensitivity( 例如：non-tumor 病兆位置吸收極少 ) 以及可作早期 BBB/endothelial 變化之感應 marker，例如： C-11 tyrosine、C-11 Leucine、C-11 methionine、F-18 FET、F-18 FDOPA 等。而腦瘤接受體造影劑的開發可關注在生長因子接受體、腦膜瘤( meningiomas ) 或垂體腺瘤( pituitary adenomas )。例如：C-11 racopride、RGD、Ga-68 DOTATOC、Octreotide、steroid、integrin、 $\alpha_v\beta_3$  等。由 K.Herholz 教授演講舉例說明，病患腦瘤診斷為 Grade II，可以透過腫瘤細胞密度與 C-11 methionine 造影融合影像數據來精準定位。所以，融合 PET 影像可提供臨床之放療、化療、腫瘤復發、腫瘤切除之醫療決策考量。

## (十) 應用 PET/MRI 於癌症轉移之診斷核醫藥物開發

根據行政院衛生署的統計資料顯示，癌症連續三十年為國人十大死因之首，可見發展新的癌症診療方法已是刻不容緩，迫在眉睫。癌症的高死亡率主要是由於早期癌症的症狀並不明顯，病患發現時往往病情已進入中晚期或有轉移到其他身體部位的情形，使得治療更為困難，所以，早期診斷與合併治療將是未來對於癌症治療的趨勢。對我們而言，開發具有早期診斷價值的探針，將是我們責無旁貸的責任。

臨床醫學影像儀器在於對癌症診斷各有其優點及限制，如表八。

表八、PET/SPECT 與 CT/MRI 優缺點之比較

	Radionuclide-based techniques (PET & SPECT)	Radionuclide-based techniques (CT & MRI)
<b>Advantage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very sensitive – low toxicity risk</li> <li>● Many tracers available</li> <li>● Absolute quantification possible (PET)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● High spatial resolution</li> <li>● Signal sensitive to microenvironment (MRI)</li> </ul>
<b>Disadvantage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Spatial resolution low</li> <li>● Ionising radiation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Few probes available</li> <li>● low sensitive –toxicity risks</li> <li>● quantification is difficult</li> <li>● ionising radiation (CT)</li> </ul>

本次由英國倫敦 St. Thomas hospital/King's college 的 R.T.M. de Rosales 教授以深入淺出的方式，介紹醫學影像新發展之結合 PET/SPECT 與 MRI/CT 優點之 PET/MR 儀器以及多功能 PET/MRI 探針開發，多功能 PET/MRI 探針是目前頂尖科學家積極投入的研發重點以及證明其於手術前癌症轉移之確診價值。

過去 PET/CT 醫學影像儀器雖可透過「融合」方式來提供正確的癌組織位置。但病患仍需要接受 MRI 檢查以評估病情。所以，須分別注射 PET 及 MRI 等 2 種造影劑/對比劑，但缺點是必須整合多項參數以及需消除對比劑的訊號干擾，故若能將 PET 與 MRI 整合而為一，僅需注射 PET/MRI 1 種造影劑/對比劑即可，但必須注意的是此種造影劑/對比劑之開發，有三項特性是必須思考的，需具有極低的比活度、極高密度的 targets 含量以及放射線與非放射線物質需具有相同的化學特性。

PET/MRI 雙功能造影劑，主要是增強/強化 MRI 對比劑的反應性，但是，它的應用價值在於 small targets 位置的造影，例如血栓 (thrombus)、前哨淋巴結 (Sentinel Lymph Node; SLN) /微癌轉移 (micrometases) (0.2-2mm) 與細胞追蹤 (cell tracking)。PET/MRI 雙功能造影劑/對比劑影像可提供精確的病患病兆之影像定位。

R.T.M. de Rosales 教授於本演講以 SLN 癌症轉移之 PET/MRI 探針研發進行介紹，首先，部分癌症轉移會透過 SLN 擴散，例如：乳癌 breast cancer、黑色素瘤 melanoma；頭頸癌 head and neck cancer 與大腸直腸癌 colorectal cancer 等。SLN 是淋巴路徑中淋巴引流所經過的第一個淋巴結，藉由定位 SLN 以及病理切片觀察，則可判別是否有癌細胞的淋巴結轉移，以作為後續手術治療的依據。然而，定位 SLN/切片技術是一種侵入式方式，可能傷及神經與血管以及倘若 SLN 已被腫瘤完全占據而擴散到其他非預期的淋巴結，容易造成假陰性誤判，例如：乳癌或黑色素瘤病患，SLN 約 70% 為陰性結果。目前開刀前的影像評估手段，仍以 F-18 FDG 為主，可應用於 SLN macrometases 造影檢查，而不是針對 micrometases，但是 F-18 FDG 有以下的限制，包括 PET 空間解析度限制；若為發炎感染的狀況，亦會被其他淋巴結吸收；倘若靠近葡萄糖代謝旺盛的器官（例如：心臟、腦；腎臟與膀胱）之淋巴結，亦有高吸收值等。

迄今，諸多研究以超順磁性氧化鐵 SPIO (Superparamagnetic iron oxide; SPIO) 為主，對於癌症轉移進行造影，採取 bimodal 造影劑策略，例如：I-124 MnMEIO、Cu-64 SPIO、Ga-68 SPIO、Zr-89 Ferumoxytol 等，近年來更朝向 trimodal (PET/MRI/Fluoresence 或 PET/MRI/cerenkov) 策略之造影劑開發。以 bimodal 策略的造影劑研究進度，舉例說明，SPIO 與標幟有放射性同位素 bifunctional bisphosphates 成為 bimodal PET/MRI 造影劑 (Ferucarbotran; Resovist)，其優點在於標幟技術簡單，且在 37°C 人類血清或生理食鹽水仍可維持穩定的鍵結。目前已預定進行 GMP 生產作業與臨床試驗階段，其目的在於期望透過此種 SPIO 雙功能 PET/MRI 造影劑精準造影提升 SLN 定位，瞭解癌症轉移狀態。

## (十一) 拜訪核醫藥物與相關儀器之展場

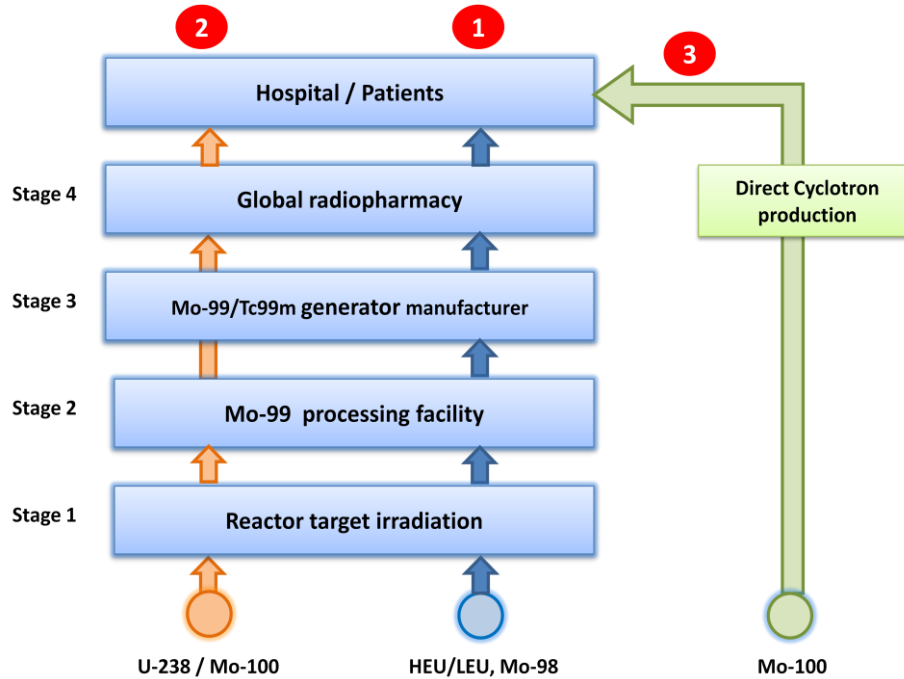
本次利用大會、各座談會或訓練課程之間短暫的空檔，參觀核醫藥物與相關儀器展示並進行蒐集與本所研發主題相關信息。但相當可惜的是魚與熊掌無法兼得，時間相當短暫，僅拜訪 Mallinckrodt booth、GE booth 與 Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH booth 三站，分別就未來 Tc-99m 供應問題以及提昇核醫製藥作業，達到縮短生管時間、快速製備流程，作深入的討論。

### 1. 解決因應 Mo-99 短缺所造成的 Tc-99m 穩定供應問題 [Mallinckrodt booth]

銻-99m (Tc-99m) 是目前醫學應用最廣泛的放射性同位素，估計每年約有 3-4 億核子醫學檢查是以 Tc-99m 為主，約佔 80%。穩定且可靠的 Tc-99m 來源供應對醫學研究與臨床應用，是相當重要的一環。Tc-99m 來自於鈾-99/銻-99m 發生器 (Mo-99/Tc-99m generator) 淘洗而得，通常 Mo-99/Tc-99m generator 使用有效期大約一週。全球五座加拿大 NRU、荷蘭 HFR、比利時 BR2、法國 OSIRIS 與南非 SAFARI 反應爐，以高濃縮鈾-235 核分裂方法產製 Mo-99，約占 Mo-99 供應量 95%。然而，從 2007 年開始一連串的反應爐非預期的意外事件造成 Mo-99 供應短缺，致使 Tc-99m 穩定供應可靠度發生嚴重衝擊疑慮。

目前所知，全球的 Tc-99m 生產供應模式 (圖七)，依靶材來源約可分為三途徑。(1) LEU/HET 或 Mo-98：以反應爐方式 Reactor-based strategies 產製 Mo-99。(2) Mo-100：以加速器方式 Accelerator-based strategies 產製 Mo-99。(3) Mo-100：以加速器方式 Accelerator-based strategies 直接產製 Tc-99m。

拜訪 Mallinckrodt booth 並與現場資深業務代表 (未取得姓名) 討論因應 Mo-99 短缺之 Tc-99m 穩定供應問題之可行性替代方案，資深業務代表表示，該公司主要採取第一途徑，以 LEU 進行 Mo-99 製作，供應地區以歐洲地區為主，採取 LEU 的方案亦是政府為避免核武器擴散所要求的，且美國 FDA 與加拿大健康管理局已核准同意認可 Safari 反應爐以 LEU 產製的 Mo-99 核種，目前正等待歐盟藥政單位同意通知，此外，另一供應點 OPAL 反應爐同樣以 LEU 產製 Mo-99 核種方案，也正處於美國 FDA 審核程序中。第一途徑，是目前歐美國家主要發展的方式。



圖七、全球 Tc-99m 生產供應模式與研究

但關於第二途徑的作法，資深業務代表表示，早於 40 年前，該作法以被定調不可行，其原因在於需要大型分離管柱、需要大量流洗液、Mo-100 breakthrough、reformulation 劑型再製以及需要適當的屏蔽問題等等現實因素的考量，所以未被採行。第三途徑，資深業務代表亦說明，以考量滿足實際需求量來說，可能需要建置多座 20-25MeV 加速器，考量建置成本與其他問題，還不如直接建造反應爐來的實際。這是目前全球因應之處理方式，而我們的作法與思考的廣度與深度，應再與世界歐美國家的策略進行調和以因應之。

2. 提昇核醫製藥作業，達到縮短生管時間、快速製備流程 [GE booth] [Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH booth]

拜訪 GE booth，發現目前 F-18 標幟藥物之製藥流程已進展到自動模組化作業，例如 FASTLab 2 自動合成盒，可有因應不同產品 FDG，FLT、FET 等模組，現場資深業務代表表示，目前該模組進行 F-18 標幟藥物之製藥流程已可獲得約 70%產率，合成時間約 20-25 分鐘，就現場討論所知，總計所有生產與品管作業時間，僅需一小時。

進一步思索需配合現今製藥法規，此 FASTLab 2 應該置於適當的鉛屏蔽箱體，其 PIC/S 製藥環境等級為 C 級區，當合成結束後，將所獲得溶液送進 PIC/S 製藥環境等級為 A 級區之無菌無塵操作空間，進行無菌製劑的過濾與分裝作業，來符合現今製藥法規的要求。除此之外，快速製備流程，達到縮短生管時間、提昇整體核醫藥物之製藥作業觀念，

此外，拜訪 Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH booth，發現目前該公司已將核種分析鑑定與 TLC 結合為一體，無疑的是，更加縮短品管分析時間。

綜論以上快速製備流程與縮短品管分析時間，無疑的，未來核醫藥物的發展已朝向降低批量生管成本（包括時間與材料）與產量/供應量增加，進而增加獲益空間。

### 三、心得

本次公差從10月10日至10月14日，參加第28屆歐洲核醫學年會國際研討會，參與各國專家於研討會各場次之專題報告，交換心得並收集國際最新相關資訊，收穫相當豐富，心得敘述如下：

- (一) 本次相當榮幸能有此機會與台灣核醫界頂尖醫師與專家學者同行與會，包括成功大學醫學系系主任暨成大醫院核子醫學部主任姚維仁醫師（教授）、台大醫院核子醫學部主任顏若芳醫師（教授）、彰化基督教醫院主治醫師黃文盛醫師、國防醫學院生物及解剖科研究所馬國興副教授以及中山醫學大學附設醫院核醫科高潘福醫師與羅浚哲放射師、台大醫院核子醫學部路景竹醫師以及其他關心核醫藥物發展等的產學研專家學者等。希望未來在於藥物開發之方向能與終端醫療體系臨床需求相結合，提供極具診斷與治療關鍵價值之核醫藥物。
- (二) 本所具有國內最完整生技產業價值鏈，擁有從藥物探索、先導藥物最佳化、動物實驗等臨床前試驗到臨床試驗藥物PIC/S GMP標準化產製作業實作經驗與專業人才，而分子影像醫學是生技產業發展之重要一環，核醫藥物與醫材之發展當逢其時，這是本所的優勢，更是開創新局的最佳機會與挑戰，值得投入深耕的領域。

## 四、建議事項

本次參加第28屆歐洲核子醫學會研討會，除獲取核醫新知、知悉國際核醫研發現況外，更重要的是能與國內核醫界菁英翹楚共同討論核醫之未來發展與願景，依此次公差結果，對本所核醫藥物發展有如下建議。

(一) 採行分階段討論與合作聯盟，共創雙贏局面。

核醫藥物或醫材之開發，應針對不同研究領域與產學研醫界（學術研究單位、製藥公司、醫院等）共組研發團隊，採行分階段討論模式與策略聯盟合作方式，為達到滿足 **unmet medical need** 迫切需求、加快研發速度且精準到位的研究策略，以供長遠發展之規劃參考。

(二) 最終目標朝商品化發展，成為全球競爭產品。

目前全球各國均明確以生技產業作為國家發展之目標之一，本所開發分子影像核醫藥物或醫材，對我國來說，可說是扮演探微知著之重要角色，藥物或醫材成功推向商品化，是國家未來發展重點與商業價值所在，成為全球競爭產品，以提昇國家競爭力。

(三) 取材Marie Curie創新思維，開創新發展領域。

H.Honarvar研究團隊榮獲居里夫人獎，驗證前製標靶藥物之效用，而克服諸多放射性治療核醫藥物之全身循環之負面作用，強化整體製藥之標靶概念，未來可預見的是，治療用藥物開發走向，將可朝向低劑量、低副作用之目標前進。

## 五、附 錄

附錄一：發表於 28<sup>th</sup> 歐洲核醫年會\_POSTERs 論文

### The distribution of F-18-labeled Histone deacetylase inhibitor (HDACi) by PET/CT imaging

C. Y. Hu

Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, TAIWAN.

Presentation Number: P127

Session: Molecular & Multimodality Imaging: PET – Clinical & Preclinical Evaluation

**Background and aim:** Histone deacetylases (HDACs) play important roles in a wide range of cellular functions, including proliferation, apoptosis, differentiation and aging. A variety of HDAC inhibitors have been approved for anticancer therapy. The aim of this study is to identify the in vivo imaging of F18- labeled HDACi(NC109) by using molecular imaging techniques.

**Method:** HDACi(NC109) was synthesized and F-18- labeled by the fluorination method: H-F18 pass through QMA Sep-Pak (conditioned with 0.5M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>O). And eluted with Kryptofix 2.2.2 solution (dissolved with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.7mg and Kryptofix 2.2.2 15mg). Precursor (5mg) was dissolved in anhydrous DMSO (0.9 mL) and injected into the glass beaker. Reacted at 140°C for 20 minutes. And purified by Radio-HPLC using C18 semi-prepare column, elute solvent: 40% H<sub>2</sub>O/ACN isocratic and retention time was 14.7 minutes. Bio-distribution study of F18-NC109 in male C57BL/6 mice weighing 20 ± 4 g was performed after the administration of F18-NC109 via the tail vein injection. Organs of interest and a sample of blood were collected, weighed, and counted, together with an injection standard. The PET/CT images were obtained in static mode. Mice were anesthetized under 1.5-2% isoflurane in medical-grade air for radiotracer injection and PET imaging. The static images were generated immediately following the tail vein injection of 7.4 MBq of <sup>18</sup>F-NC109 in 0.1mL normal saline. The residual syringe activity of F18-NC109 was measured to verify the injected dose. Then, whole-body PET/CT images were acquired and scanned for one hour.

**Results and Conclusion:** After tail vein injection, F18-NC109 accumulated mainly in the bone. The uptake value was 0.119±0.075% ID/g at one hour after injection. Liver uptake was measured as 0.066±0.012% ID/g at one hour after injection, with the uptake being much lower than bone. The result of PET/CT imaging studies showed that F18-NC109 primarily appeared in the bone and liver, observed at one hour after injection. These results correlate well with the results of the bio-distribution study. By gathering dynamic absorption in each organ, we can obtain the very informative in vivo data, particularly on tissue distribution for clinical purpose.



## Development of cancer-targeted Nuclear/NIRF/PTT multi-modality theranostic probe

C Peng<sup>1</sup>, Y. Shih<sup>1</sup>, T. Luo<sup>1</sup>, M. Shieh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, TAIWAN.

<sup>2</sup>Institute of Biomedical Engineering, National Taiwan University, Taipei, TAIWAN.

Presentation Number: P228

Session: Molecular & Multimodality Imaging: SPECT Tracers and Evaluations

**Aim:** Cancer is one of the leading death causes in the world. Cancer-targeted multifunctional probe labeled with the radionuclide has been developed to provide multi-modalities for NIR fluorescence and nuclear imaging (SPECT) and for photothermal therapy (PTT) of cancer.

**Materials and methods:** In this study, synthesis, characterization, in vivo biological evaluation of a heptamethine cyanine-based SPECT/NIRF/PTT multi-modality theranostic probe were described. The NIR dye, heptamethine cyanine, allowed the probe to have multi-functions in cancer NIR imaging and photothermal therapy (PTT). Results: The radionuclide-labeled probe enabled imaging by NIR fluorescence and by nuclear imaging (SPECT) to monitor in real-time the tumor accumulation, intra-tumoral distribution, and to guide the PTT.

**Conclusion:** In summary, the radionuclide-labeled theranostic probe offer multi-modalities for NIR fluorescence and nuclear imaging and for PTT of cancer.

## A New Model of Ge-68/Ga-68 Generator

M. Li, H. Chu, C. Lee, H. Chang

Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, TAIWAN.

Presentation Number: P313

Session: Radiopharmaceuticals & Radiochemistry: Miscellaneous

**Objectives :** A Gallium-68(Ga-68) radioisotope generator includes a generating column and a citrate eluent. The generating column is at least partially filled with ion-exchange resin with glucamine groups to absorb Ge-68 and Ga-68 radioisotopes. The citrate eluent is conducted to the generating column to desorb the Ga-68 radioisotope and thereby generate an eluent containing the Ga-68 radioisotope in the form of citrate gallium. A Ga-68 radioisotope generating method is also disclosed.

**Conclusions :** In summary, a Ga-68 radioisotope generator and a method applied in the same in accordance with the present invention are characterized by the use of an organic resin (i.e. ion-exchange resin with glucamine groups) and its selective absorption for Ga-68 in comparison with Ge-68 to generate Ga-68 nuclide. The apparatus in accordance with the present invention is simple designed, easily operated and suitable for various hospitals and research institutes to provide the public better clinic diagnosis in the field of nuclear medicine and increase social welfare.

**Results :** As shown in FIG. 1, when the amount of the added citrate eluent is sufficient, such as 10 ml, the 0.1 or 0.2M citrate eluent (illustrated as the curves labeled with rhombuses and triangles respectively) or the 0.1 or 0.2M citrate eluent at specific pH value (pH 9, illustrated as the curves labeled with squares and crosses respectively) can perform a high level of the Ga-68 elutriation rate (at least close to 50%). Taking the 0.2M citrate eluent 10 ml as an example, its elutriation rate is  $4.5 \times 10^{-3}\%$ . Oppositely, the elutriation rate of the Ga-68 radioisotope is up to 75.5%.

**Methods:** To achieve the above objective, a Ga-68 radioisotope generator in accordance with the present invention includes a generating column and a citrate eluent. The generating column is at least partially filled with an ion exchange resin with glucamine groups to absorb Ge-68 radioisotope and Ga-68 radioisotope. The citrate eluent is added into the generating column to desorb the Ga-68 radioisotope and form an eluent containing the Ga-68 radioisotope in the form of Ga-68 citrate.

## Development and characterization of microspheres contained with different polymers for hepatoma therapy

P. Chiang, C. Peng, Y. Chu, T. Luo

Institute of Nuclear Energy Research, Taoyuan, TAIWAN.

Presentation Number: P516

Session: Basic Oncology: Miscellaneous

**Aim:**The purpose of this study is to develop biodegradable microspheres which combined with chemotherapy to become applications such as transcatheter arterial embolization/ chemoembolization (TAE/TACE) or local injectable forms. By locally and slowly release of chemotherapeutic agents, the effect of cancer treatment can be extended.

**Materials and methods:**In the experiment, we used biodegradable polymer Poly(D,L-lactide-co-glycolide)(PLGA) prepared amino surface modification micron particles. By double emulsion, the microspheres contain water-soluble polymers, including carboxymethylcellulose sodium salt, poly(sodium 4-styrenesulfonate), poly(4-styrenesulfonic acid) ammonium salt solution and Poly(vinylsulfonic acid, sodium salt) solution. The functional groups of those polymers will dissociate into  $-SO_3^-$  or  $-COO^-$  in water. Doxorubicin can be loaded into the beads using an ionic exchange process between the protonated primary amine on the drug and the negatively charged groups, and it can slowly release.

**Results:** Experimental results show that 50mg 25% PVSAS/PLGA microspheres absorbed 2.5mg doxorubicin within an hour had the best absorption efficiency. Microspheres were labeled with  $^{111}In$  and performed in a rat hepatic embolization model. NanoSPECT/CT imaging and bio-distribution showed the drugs were still in the liver after 72 hours.

**Conclusion:**The microspheres may offer the advantage of chemotherapy locally injection or embolism formulation platform. In the future, the amino surface modification micron particles can graft chelator and label therapeutic radionuclide to maximize their effects on hepatocellular carcinoma.

---

## Direct nucleophilic synthesis of 18F-fluoroethylated arylbenzothiazole as a new potential PET probe for breast cancer imaging

C. L. Chen<sup>1</sup>, G. Y. Li<sup>1</sup>, F. C. Meng<sup>1</sup>, R. S. Liu<sup>1,2</sup>, H. E. Wang<sup>1</sup>, V. V. Orlovskaja<sup>3</sup>, D. D. Vaulina<sup>3</sup>, O. F. Kuznetsova<sup>3</sup>, O. S. Fedorova<sup>3</sup>, R. N. Krasikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Biomedical Imaging and Radiological Sciences, National Yang-Ming University, Taipei, TAIWAN

<sup>2</sup> National PET/Cyclotron Center, Veterans General Hospital, Taipei, TAIWAN,

<sup>3</sup> N.P. Bechtereva Institute of Human Brain Russian Academy of Science, St.-Petersburg, RUSSIAN FEDERATION.

Presentation Number: P291

Session: Radiopharmaceuticals & Radiochemistry: Radiopharmaceuticals

**Aim:** The substituted arylbenzothiazoles (BT) represent a class of compounds that have shown selective and effective inhibition of tyrosine kinase overexpressed in the wide range of cancers. Among them 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (PMX 610) exhibited very potent (GI<sub>50</sub> < 0.1 nM) and selective in vitro antitumor properties in human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-468 (Mortimer et al, 2006). Based on this BT scaffold several 11C-labelled analogues have been prepared as PET diagnostic agents (Wang et al., 2006), however their further evaluation was not reported. In this work we intend to develop corresponding 18F-fluoroethylated derivative, 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(2-[18F]fluoroethoxy) benzothiazole, to allow its preclinical evaluation as potential diagnostic agent for breast cancer imaging by PET.

**Methods:** Radiosynthesis of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(2-[18F]fluoroethoxy) benzothiazole was performed in one step via a Kryptofix-assisted radiofluorination of the corresponding tosyl precursor in DMF at 110-130 degC for 10-20 min. The precursor and cold reference were prepared in two synthetic approaches starting from 4-aminophenol and fully characterized by 1HNMR, 13C NMR, EI/ESI-MS and HRMS techniques.

**Results:** After optimization of reaction conditions a fluorine-18 incorporation rate of 60% (according to radioTLC of reaction mixture) was achieved by carrying out radiofluorination at 130 degC for 20 min. This one step synthesis procedure suits well for the automation and provides radiotracer in amounts and purity sufficient for the preclinical application.

**Conclusion:** The synthesis of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(2-[18F]fluoroethoxy) benzothiazole has been developed via direct nucleophilic displacement of tosyl group in customized precursor. Radiopharmacological evaluation in mice bearing MDA 468 (ER-) and MCF-7 (ER+) breast tumors using small animal PET is underway. Acknowledgement. This study was supported by RFBR grant 15-54-52026/15 and MOST 104-2923-B-010 -001 -MY2

## 附錄二：28<sup>th</sup> EANM 歐洲核醫年會攜回資料

### 攜回資料名稱及內容

EANM '15 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine（會議指南、大會邀請報告論文集、口頭報告摘要論文集）（紙本存放於圖書館）