

出國報告（出國類別：開會）

精準腫瘤診療技術發展過去與未來國際研討會出國報告

服務機關：核能研究所
姓名職稱：張志賢 研究員
派赴國家/地區：德國
出國期間：108年12月10日~108年12月16日
報告日期：109年3月5日

摘要

核能研究所同位素組張志賢研究員為配合目前診療型核醫藥物研發工作之推動，參加「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會，參加此會議掌握目前國際上最新腫瘤診療標靶藥物開發與臨床治療發展資訊等最新研發資訊，可作為本所建立分子影像技術、腫瘤診療標靶藥物如胜肽新藥等研發之參考。「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會於 108 年 12 月 12~14 日在德國巴特貝爾卡中央醫院舉辦，主辦人 Richard P. Baum 教授帶領之醫療團隊在核醫精準放射治療擁有全球頂尖研究成果，特別在攝護腺癌診療藥劑(PSMA)與神經內分泌癌製劑(DOTATATE)之研製與臨床應用具有相當經驗；該醫院為全球攝護腺癌蛋白靶向性放射配體療法(PSMA-targeted RadioLigand Therapy, PRLT)及胜肽受體放射性核種治療(Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT)的醫療重鎮。參加此會議與國際學者交流，有助於本所開發之靶向性放射配體治療藥物與國際合作之機會。與會後建議事項:1. 核研所選用 In-111 或 Ga-68 診斷核種、搭配 Lu-177 治療核種，進行放射性核種診療藥物開發;2.核研所發展胜肽診療核醫藥物，利於精準腫瘤個人化醫療時代需要;3. 核研所加強與國外著名核醫藥物研發單位合作;4.核研所持續派有經驗之研究人員參加國際研討會，出國人員於開會前擬定與會目標，戮力達成出國任務。本次出國期程自 108 年 12 月 10 日至 12 月 16 日，共計 7 天。

目 次

(頁碼)

摘 要	i
一、目 的	1
二、過 程	2
三、心 得	10
四、建 議 事 項	50
五、附 錄	51

一、目的

核能研究所為配合目前診療型核醫藥物研發工作之推動，參加「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會，本會議程涵蓋癌症分子影像、放射核種治療、轉譯醫學、輻射劑量學、放射化學等領域。參加此會議掌握目前國際上最新腫瘤診療標靶藥物開發與臨床治療發展資訊等最新研發資訊，可作為本所建立分子影像技術、腫瘤診療標靶藥物如胜肽新藥等研發之參考。「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會於 108 年 12 月 12~14 日在德國巴特貝爾卡中央醫院舉辦，主辦人 Richard P. Baum 教授帶領之醫療團隊在核醫精準放射治療擁有全球頂尖研究成果，特別在攝護腺癌診療藥劑 (PSMA) 與神經內分泌癌製劑 (DOTATATE) 之研製與臨床應用具有相當經驗；該醫院為全球精準腫瘤的醫療重鎮。參加此會議與國際學者交流，將有助於本所開發之精準腫瘤藥物與國際合作之機會，出國期程自 108 年 12 月 10 日至 12 月 16 日，共計 7 天。

二、過 程

(一) 行程

赴德國巴特貝爾卡參加「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會 (Two Decades of Theranostics Looking Back and Moving Forward to Precision Oncology)，本會議主要發表精準腫瘤診療過去 20 年的發展與未來的展望。

本次公差自 108 年 12 月 10 日至 108 年 12 月 16 日共計 7 天，本次公差行程如下表一：

表一、「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會公差行程表

月	日	星期	地點	工作紀要
12	10-11	四	桃園-法蘭克福	去程
	12-14	六	巴爾貝卡	「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會
	14	四	巴爾貝卡	「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會 2. 巴爾貝卡-法蘭克福
	15-16	五	法蘭克福-桃園	回程

(二) 「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會簡介

「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會於 108 年 12 月 12~14 日在德國巴特貝爾卡中央醫院(Zentralklinik Bad Berka)舉辦。巴特貝爾卡是一個位於德國圖林根州魏瑪地區的城市，巴特貝爾卡擁有將近 8,000 名居民，是魏瑪地區的第二大城市。自 2008 年 12 月 1 日起，該市併入了古滕多夫市。巴特貝爾卡(Bad Berka)是一個溫泉鎮，巴特貝爾卡中央醫院贏得國際醫學專家中心的聲譽，特別是在以放射性核種精準治療癌症病患，成就遠播國際。巴特貝爾卡中央醫院參見圖一及圖二。



圖一、巴特貝爾卡的中央醫院位置與俯視圖。



圖二、巴特貝爾卡的中央醫院

中央醫院是德國最現代化、最美麗的醫院之一，該醫院共有 21 個專科部門，是圖林根州的主要醫院之一。中央醫院共有 648 張病床，醫療重點在於保持與患者的親近度和尊重患者意願。個人化護理對醫院而言，與最佳治療一樣重要，這要歸功於醫院之間的跨科合作。中央醫院的 1,800 名員工每天接受不斷的培訓，以達到對病人人性化，創新和出色的待遇，並且每天 24 小時每天為 40,000 名患者提供最先進的醫療。除了其醫療專業知識外，中央醫院還因其獨特的組織架構而特別具有特色。

自 1992 年以來，該醫院已在幾個建設階段進行了現代化改造或進行了大規模重建。在一進入醫院中，您會感受到玻璃覆蓋入口大廳展現的歡迎氣勢，除了接待區之外，您還可在這裡找到眾多服務(圖三、圖四)。



圖三、巴特貝爾卡中央醫院入口大廳及歷史走廊

在病房中，兩個雙人房會有一個公共休息室，醫院的屋頂花園，可欣賞伊爾姆河谷的廣闊景色。



圖四、巴特貝爾卡中央醫院一景

中央醫院是德國頂尖醫院之一，從新聞雜誌 Focus 的當前報導可以清楚地看出這一點，到目前為止，巴特貝爾卡中央醫院已獲得以下年度獎項：最佳國家醫院“脊椎外科”2019 和 2020、最佳國家醫院“心臟外科”2017-2020、最佳國家醫院“心臟病學”2012-2020；TOP 國家醫院“肺癌”（內部腫瘤與血液學醫院）2012 年、2017 年-2020 年，TOP 國家醫院“肺癌”（胸腔血管外科醫院）2014、2017-2020，2014 年至 2020 年全國頂尖醫院，TOP 地區醫院“圖林根”2012-2020 年等醫療殊榮。

巴特貝爾卡中央醫院 (Zentralklinik Bad Berka, ZBB) 精準腫瘤發展歷程

Richard Baum 教授在 1997 年擔任巴特貝爾卡中央醫院精準腫瘤診療中心 (THERANOSTICS Center for Molecular Radiotherapy and Molecular Imaging) 主任後，展開一系列的精準腫瘤診療臨床試驗，除自行與學研界合作，並與國際醫藥大廠合作，展開一系列的多國多中心之臨床試驗。中央醫院精準腫瘤發展歷程如下：

- 1997 年中央醫院安裝了第一台正子電腦斷層掃描儀。同時中央醫院亦獲得了首個迴旋加速器和 GMP 認證的放射性藥物。

- 1997 年 7 月在德國法蘭克福大學醫院使用該醫院生產的 Y-90-DOTATOC 進行了胜肽受體放射性核種治療，治療了第一例神經內分泌腫瘤男孩患者。
- 1999 年 2 月，這一名男孩也是中央醫院的神經內分泌腫瘤首例患者，接受動脈內胜肽受體放射性核種治療的患者，徹底緩解了他的截癱症狀。
- 1999 年，中央醫院同位素放射治療病房開業，成為歐洲最大的分子放射治療病房。在過去的 20 年中，已經對來自全球的 1600 多名患者進行了 6200 多次胜肽受體放射性核種治療。
- 2011 年 Baum 教授在德國舉辦第一屆分子診療世界大會(World Theranostics Congress)，主題為 Ga-68 和胜肽受體放射性核種治療(World Congress on Gallium-68 and PRRT)，過去幾年在印度昌迪加爾，美國巴爾的摩，澳洲墨爾本和韓國濟州舉行後續大會。
- 2013 年初在中央醫院進行了世界上第一個 Lu-177-PSMA 放射配體攝護腺癌治療(PRLT)，自那時以來，已經進行了 1300 多個治療週期 (> 300 例患者)。
- 在過去的二十年中，創新的放射性藥物和新型放射性同位素（例如 Tb-152 和 Tb-161）已幫助癌症患者擺脫了希望。
- 2016 年中央醫院開設新的最先進放射性藥物大樓，提供專業與高品質的放射治療藥物執行病人治療的服務。
- 2019 年 3 月 ICPO 國際精密腫瘤學中心基金會(International Centers for Precision Oncology, ICPO, Foundation)成立，其主要目標是促進患者，醫學專家，工業界和政府建立國際社會，將精密腫瘤學，靶向同位素影像和治療技術帶給全球越來越多的患者。ICPO 的主要任務是在最佳實踐標準，方法和資格的基礎上建立國際精密腫瘤學中心的全球網絡，並促進全球擴展以及各中心之間的溝通。

巴特貝爾卡中央醫院 (Zentralklinik Bad Berka, ZBB)治療性核醫病房參訪

巴特貝爾卡中央醫院核醫科分為兩大部門，診斷部門由 Christoph Robiller 醫師負責帶領，分子影像與精準腫瘤診療中心由 Richard Baum 教授所帶領，其團隊執行來自世界各國病人的

精準治療。精準腫瘤診療中心經 Richard Baum 教授安排由 Christiane Schuchardt 資深醫學物理師及 Jingjing Zhang 醫師帶領部分來賓了解該院的治療設施與流程。根據 Richard Baum 教授的資訊，每年有近 1,200 攝護腺患者從世界各地來此求診，巴特貝爾卡醫院之精準腫瘤診療中心約有 12 間病房 (圖五-九)。



圖五、巴特貝爾卡醫院之核醫部診療中心，出入須刷卡進出。



圖六、巴特貝爾卡中央醫院核醫部核醫部診療中心的核醫藥物分裝系統。



圖七、巴特貝爾卡醫院之核醫部診療中心病房，病房設計為兩人一間之隔離病房。



圖八、 Christiane Schuchardt 資深醫學物理師介紹病房設施與病人給藥裝置。



圖九、病房的衛浴設施，排水系統單獨集中排放水槽。

三、心得

「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會

「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會邀集 300 餘位全球學者專家與會，並提出核醫領域放射核種診療相關研究，會議中不僅展示了全球核醫藥物研發之最新進展及技術創新，更提供了產、學、研合作交流的機會。會議由 ICPO 主辦，會議內容主要為核醫藥物開發與未來趨勢及相關先進技術廠商舉辦專題座談會等，會議探討的主題範圍極廣，從核醫診療藥物的創新開發、臨床試驗研究及探討到核子醫療相關儀器開發等都包含在內，應用的領域包含癌症、分子影像、放射核種治療、轉譯醫學、輻射劑量學、放射化學等領域有許多最新研發成果發表。

會議會場位於該院 33 號樓(圖十-十一)，展示區參與展示廠商主要涵蓋臨床用醫療儀器、藥物、治療性放射性同位素之國際供應、發生器及自動合成盒等，為放射治療國際應用與治療，提供穩定的來源(圖十二)。



圖十、「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會會場



圖十一、研討會會議中心會場場內



圖十二、研討會展示區

ICPO 國際精密腫瘤學中心基金會

在過去的幾十年中，精密腫瘤學(Precision Oncology)尤其是標靶性的診斷影像和治療已獲得巨大的進步，無論是在分子診療學(Theranostics)個人化醫療的發展與應用數量，全球使用量均迅速增長。面對廣泛的國際合作、治療流程標準化、培訓與專門醫療基礎設施新需求，由醫學和科學家，國際慈善家，患者和不同領域經費贊助者在 2019 年成立了 ICPO 國際精密腫瘤學中心基金會(International Centers for Precision Oncology, ICPO, foundation)。-基金會的宗旨為”患者的利益是最高的法律(Aegroti Salus Prima Lex)” ，以此表示對病人健康醫療的重視。

ICPO 基金會的使命是如下(圖十三):

1. **精密腫瘤學國際社區化:** 促進患者，醫學專家，行業和政府之間的溝通，並建立一個國際社區，將精密腫瘤學和靶向同位素成像與治療帶給全世界越來越多的患者
2. **建立國際培訓中心:** 與全球領先的醫療機構合作建立精密腫瘤學參考和培訓中心
3. **建立國際精密腫瘤學院:** 與學術機構和政府機構合作建立國際精密腫瘤學研究院，以培訓越來越多的需要的專家，這些專家包括靶向同位素成像和治療，護理，放射性藥物和醫學物理學等專業
4. **建立國際精密腫瘤網絡:** 根據最佳實踐標準，方法和資格，建立國際精密腫瘤學中心的全球網絡
5. **支持精密腫瘤科學發展:** 支持精密腫瘤學領域的科學與發展
6. **精確腫瘤學提升生活品質:** 最重要的是，要使全世界越來越多的患者能夠使用精確腫瘤學中的高效治療療法，並以各種可能的方式將生活質量帶回患者及其家人。

The ICPO Foundation Objectives



Key Mission: Create a Global Ecosystem for Network and Platform Participants

圖十三、 ICPO 基金會的使命

本次會議議題規劃類型如下：

1. 分子靶向放射療法的歷史和觀點-新瓶裝舊酒
2. 從抗體到抗體-放射免疫療法是否有未來？
3. 核種放射治療革命始於 25 年前-SSTR 激動劑(Agonist)和拮抗劑(Antagonist)
4. 肽肽放射化學-從 Ga-68 到 F-18？
5. 用於核種治療學的新型放射性同位素
6. 治療性放射性同位素的生產-藥物製備是否會遇到瓶頸？
7. PSMA –攝護腺癌診斷和治療的突破
8. FAPI –它會成為新的 FDG 及用於所有癌症類型的診療武器嗎？
9. 治療學和精密癌症醫學-從陰影過去到現在籠罩市場
10. 輻射吸收劑量測定：回顧與未來
11. 人工智慧，深度學習和精密腫瘤學-輔助醫師診療的未來
12. ICPO 精準腫瘤學學院（IAPO）-目標和挑戰
13. 全身 PET / CT –我們能否能在不到 30 秒的時間內檢測出患者腫瘤病灶的微轉移？

自 2019 年初成立以來，ICPO 基金會已經獲得了全球越來越多的國際著名專家、慈善家與個人，先進的醫療和工業以及政府機構提供的資金支持。ICPO 基金會本次在中央醫院辦靶向同位素治療應用 20 週年的回顧會議，並慶祝其成立大會。

分子診療學(Molecular Theranostics) 是一種個人化醫療，這是藥物開發中，將治療和診斷組合的學問。雖然它通常是指基因組合與 RNA 檢測序列，分子診療是核醫界一個有前途的專業應用方向。分子診療涉及分子核醫學，在整個醫藥領域中，它通常涉及利用 PET/CT 檢查結合診斷造影劑來確定一個癌症病人能否進一步進行具體的治療。在 1941 年麻省理工學院首先採用放射性碘-131 治療轉移性甲狀腺癌，2011 年在 Baum 德國巴特貝爾卡中央醫院(Zentralklinik Bad Berka)舉辦第一屆分子診療世界大會(World Theranostics Congress)。到目前為止，分子診療世界大會舉行 5 次，已分別在德國、印度、美國、澳大利亞及韓國舉辦。目前在大多數癌症病人治療上，醫生仍然是基於他們的症狀與檢查作診斷，然後選擇使用經

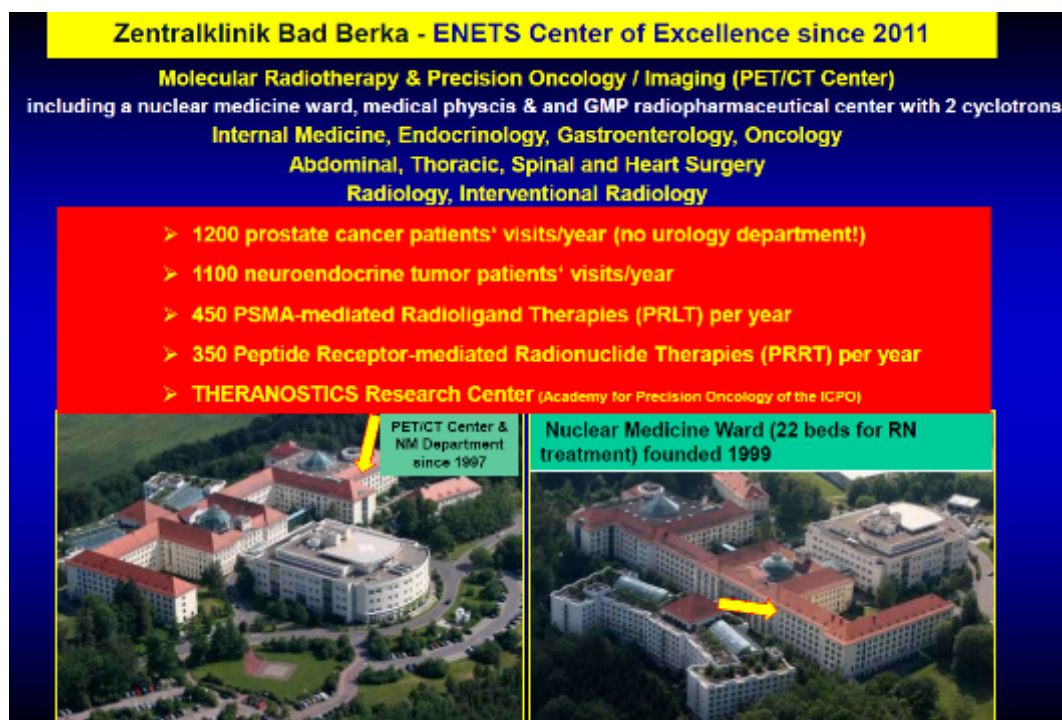
大型的臨床試驗而上市的藥物做治療，由病人治療的結果做一些確切的療效評估。分子診療的方法是治療之前執行檢查，根據結果再通知醫生利用標靶治療藥物進行標靶治療。

分子診療學進一步應用於癌症病人個人化醫療上則稱為精確腫瘤學(Precision Oncology)，精確腫瘤學是一種在組織、器官和器官系統基準上解碼基因、細胞的微環境和大環境之間的相互作用，來翻譯和傳遞信息的工具，目的是將它們之間的相互作用藥理基礎，整合到疾病的治療管理策略中。精準腫瘤學是癌症治療的未來，面對全球越來越多患者的標靶同位素造影和核種治療，ICPO 的主要任務是在實踐最佳診療標準和方法，建立國際精密腫瘤學中心的全球網絡，促進全球擴展以及各中心之間的溝通。

本次會議由 Richard Baum 教授以” ON THE HISTORY OF THERANOSTICS – FROM PAUL EHRLICH TO PRECISION ONCOLOGY”為題作為開場報告(圖十四)，介紹該院精確腫瘤學現況(圖十五)，在核醫精確腫瘤學(Precision Oncology)的發展方面，目前在攝護腺癌及神經內分泌癌的診療已有重大進展，實現先診斷再治療的個人化醫療目標。



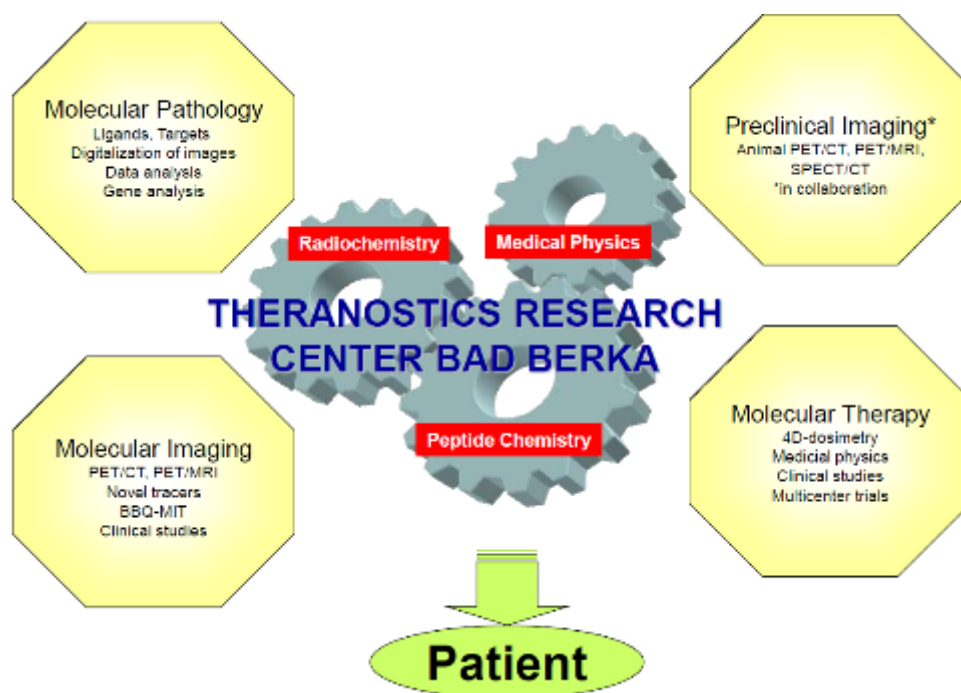
圖十四、作者(右)與 Richard P. Baum 教授夫妻合影



圖十五、巴特貝爾卡中央醫院分子影像與精準腫瘤診療中心現況 (拍攝自Richard P. Baum教授的演講內容)

攝護腺癌為男性常見癌症之一，近年研究發現攝護腺癌細胞表面大量表現攝護腺特異膜抗原(Prostate Specific Membrane Antigen, PSMA)可作為癌症治療的標靶；Richard P. Baum 教授是德國巴特貝爾卡中央醫院(Zentralklinik Bad Berka, ZBB)核醫部精準腫瘤診療中心主任，其帶領之醫療團隊在攝護腺癌的放射治療擁有全球頂尖研究成果；該醫院每年有近 1100 人次的神經內分泌腫瘤患者於此進行診斷治療，其中約 350 人的神經內分泌腫瘤患者接受核種治療，為全球精準腫瘤的醫療重鎮；另該醫院每年有近 1200 人次的攝護腺癌患者於此進行診斷及治療，其中約 450 人次的攝護腺癌患者接受 PRLT (PSMA-targeted Radio-Ligand Therapy)療程(PRLT 為 PRRT 之延伸應用，其針對攝護腺癌生物標記 PSMA 作為藥物標靶)，亦為全球 PRLT 的醫療重鎮。精準腫瘤診療中心專業團隊包含分子病理(Molecular Pathology)、臨床前影像 (Preclinical Imaging)、臨床分子影像(Molecular Imaging)及分子治療(Molecular Therapy)團隊，結合放射化學人才、醫學物理專業及胜肽化學專家一起提供病人跨科別的整合優質服務

(圖十六)。

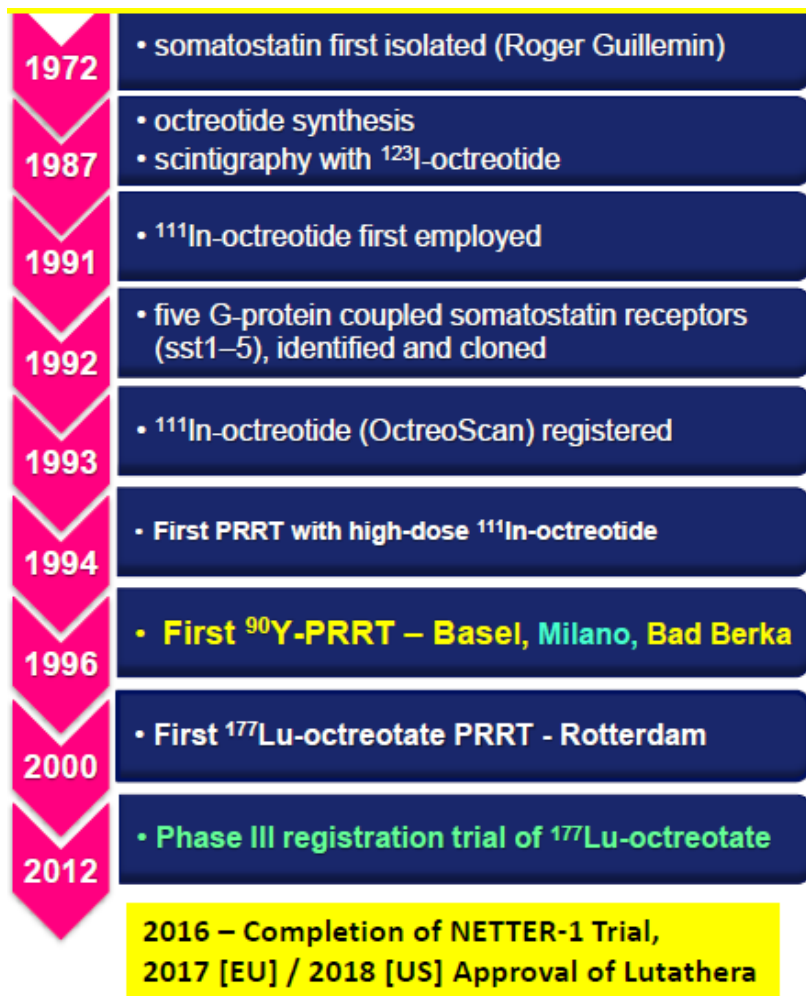


圖十六、巴特貝爾卡中央醫院精準腫瘤診療中心的專業團隊（拍攝自Richard P. Baum教授的演講內容）

神經內分泌腫瘤是一類罕見的腫瘤，起源於神經內分泌細胞的腫瘤，神經內分泌細胞具有神經內分泌表型，可以產生多種激素的一大類細胞，其細胞遍佈全身各處，因此神經內分泌腫瘤可以發生在體內任何部位，疾病好發於胃腸道、胰腺、肺等諸多器官中的神經內分泌細胞，約佔所有神經內分泌腫瘤的 2/3 左右。歐美人羣的神經內分泌腫瘤的發病率大在 2.5-5 人/10 萬人，在過去 30 年內發病率增加了 5 倍，相比其他腫瘤，神經內分泌瘤的發病率的增加更加迅速。罹患這類腫瘤的患者表現不一，有些患者會由於體內激素的過度產生而出現症狀，而有些患者則能多年無症狀。雖然這類腫瘤並不常見，但一旦患病，就會給患者的生命帶來很大的影響，據估計，一旦腫瘤出現分化，發生遠端轉移，這些患者的 5 年生存率就會只有 35%。

在神經內分泌腫瘤治療方面，胜肽受體放射性核種治療(Peptide Receptor Radionuclide

Therapy, PRRT)的發展自 1972 年開始至今已有將近 50 年的時間(圖十七)，1993 年 In-111-Octreotide 在美國 FDA 核准上市，隨後經過不斷的研究與改進，這類胜肽目前已有很好的成果；醫生先給予病人進行 Ga-68 DOTATATE PET/CT 正子造影，以評估病人是否表現腫瘤抗原，若有表現再進行 Lu-177-DOTATATE (Lutathera)的治療療程；2016 年美國食品暨藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准放射藥物 NETSPOT™ (68Ga-DOTATATE)，此藥是由法國 Advanced Accelerator Applications S.A.公司開發，是第一個核准上市的 Gallium 68 標誌藥物，Ga-68-DOTATATE 為 octreotide (somatostatin analog)之衍生物，其作用機制為結合到神經內分泌腫瘤(neuroendocrine tumor)表面 somatostatin receptors (SSTRs)，再利用所標誌之 Ga-68 進行 PET 影像診斷；神經內分泌腫瘤目前美國約有 120,000 患者，因此被美國食品暨藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)及歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, EMA)歸類為罕見疾病。Ga-68-DOTATATE 於 2014 年 3 月取得 EMA 與 FDA 孤兒藥認證 (Orphan Drug Designation)，FDA 另進行優先審查程序並於 2016 年 6 月 1 日通過核准。在治療性核醫藥物方面則以 Lutathera® (Lu-177-DOTATATE)為主，2018 年 1 月美國 FDA 宣佈，核准諾華 (Novartis) 集團公司 Advanced Accelerator Applications 的 Lutathera (Lu 177-DOTATATE) 治療生長抑素受體陽性的胃腸胰腺神經內分泌腫瘤 (GEP-NETs)。這也是美國 FDA 核准的首款胜肽受體放射性核素療法 (PRRT)。2018 年獲核准的 Lutathera®能結合腫瘤細胞表面的生長抑素受體，並進入細胞，通過放射性對腫瘤細胞造成損傷。巴特貝爾卡中央醫院分子影像與精準腫瘤診療中心 Richard P. Baum 教授領導的團隊參與 Ga-68-DOTATATE 及 Lu-177-DOTATATE 多國多中心的臨床試驗，對於這兩項藥物在美國與歐盟獲得藥證功不可沒(圖十八)。



圖十七、胜肽受體放射性核種治療(Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT)的發展歷程 (拍攝自Richard P. Baum教授的演講內容)

A landmark publication in Theranostics

EMA Approval in September 2017
FDA Approval in January 2018

Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

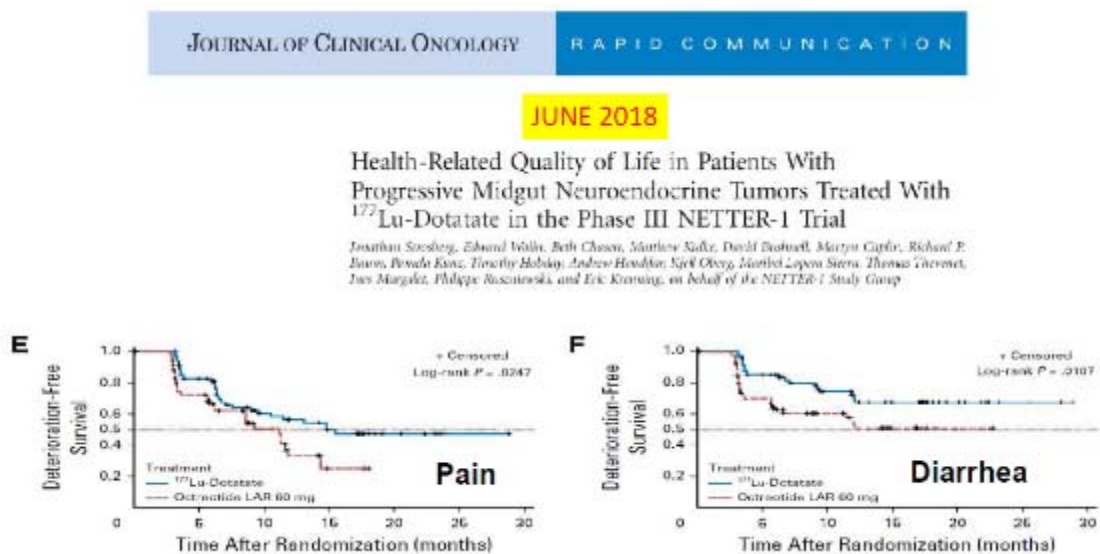
J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mitra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Doriso, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruzsiewicz, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*

N Engl J Med 2017;376:125-35.

TRC

圖十八、巴特貝爾卡中央醫院分子影像與精準腫瘤診療中心Richard P. Baum教授領導的團隊參與 Ga-68-DOTATATE 及 Lu-177-DOTATATE 多國多中心的臨床試驗。(拍攝自Richard P. Baum教授的演講內容)

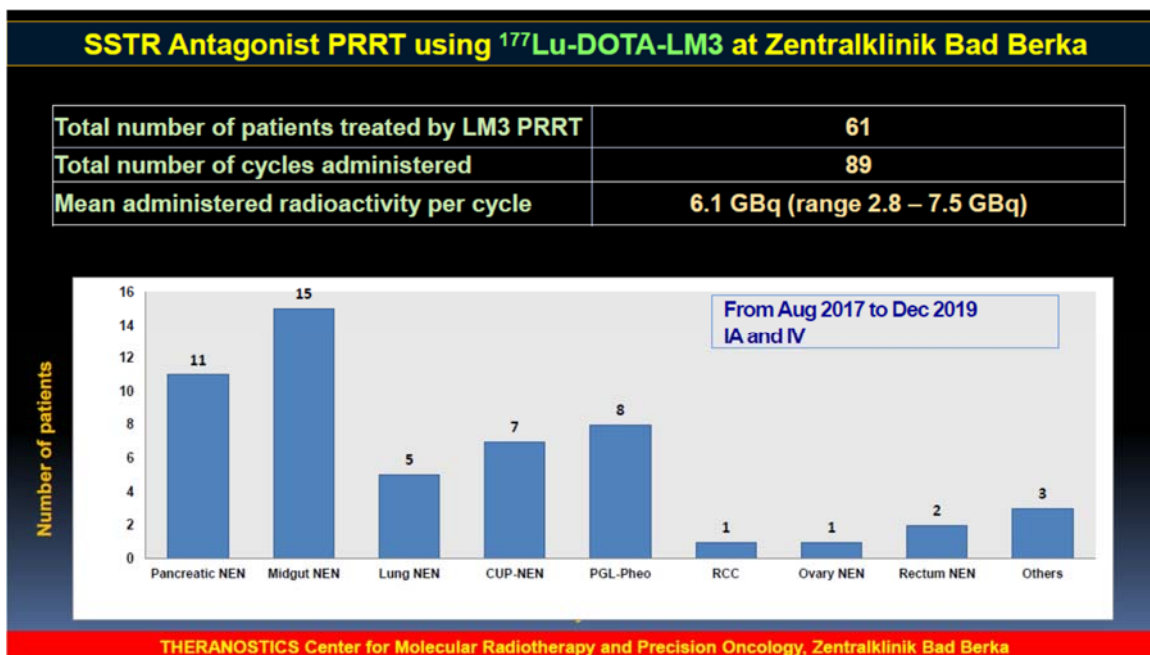
在放射核種治療轉移性病人的生活品質方面，Richard P. Baum教授領導的團隊亦有完整的研究統計分析，Lu-177-DOTATATE放射核種治療之後，病人轉移性疼痛(Pain)與腹瀉(Diarrhea)接得到明顯的改善(圖十九)。



圖十九、Lu-177-DOTATATE放射核種治療之後，病人轉移性疼痛(Pain)與腹瀉(Diarrhea)皆得到明顯的改善。(拍攝自Richard P. Baum教授的演講內容)

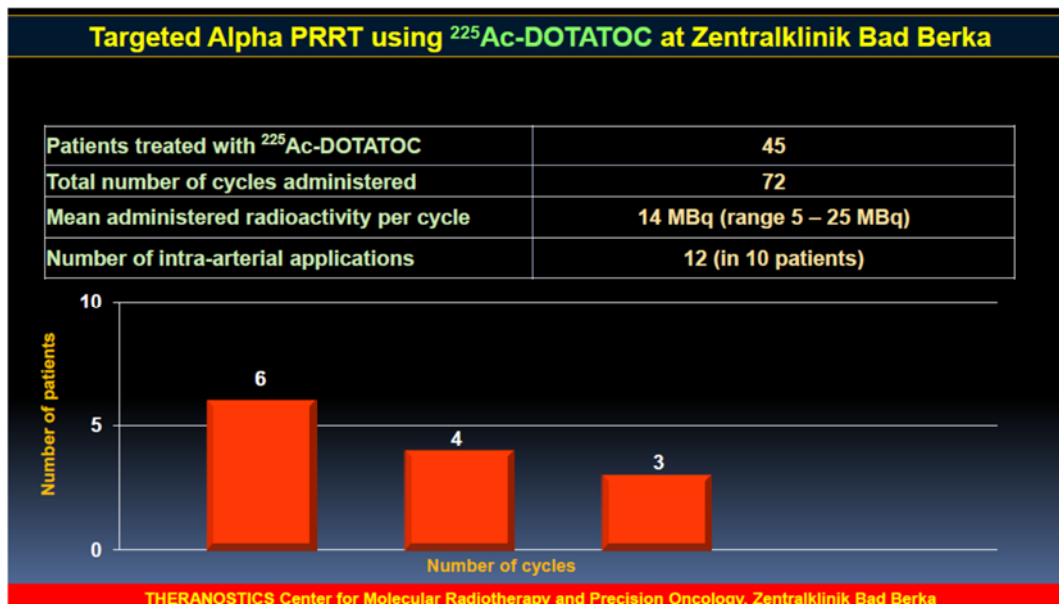
Lutathera®在兩項關鍵的 3 期臨床試驗裡，這款新藥的療效得到了驗證。在第一項試驗中，與最佳的標準護理手段（每四周 30 mg octreotide LA）相結合，Lutathera 顯示出了良好的合併治療效果，能降低 79%的疾病進展或死亡風險（HR 0.21，95% CI：0.13-0.32；p<0.001）。在病患之整體存活期(overall survival)，與單獨給予 60 mg octreotide 相比，Lutathera 與最佳的標準護理手段（每四周 30mg octreotide LA）相結合顯示出了良好的效果，給予 60 mg octreotide 之病患整體存活期的中間值為 27.4 個月，而 Lutathera 結合 30 mg octreotide 治療組別之病患整體存活期的中間值截至 42 個月時仍有超過一半以上的病患存活（HR 0.52，95% CI：0.32-0.84）。

在神經內分泌腫瘤新藥開發方面，目前 Richard P. Baum 教授領導的團隊仍繼續進行新的胜肽藥物之臨床試驗，自 2017 年開始執行的 Lu-177-DOTA-LM3 顯示病人安全性與治療效果良好，到 2019 年 12 月已執行 61 例病人(圖二十)。



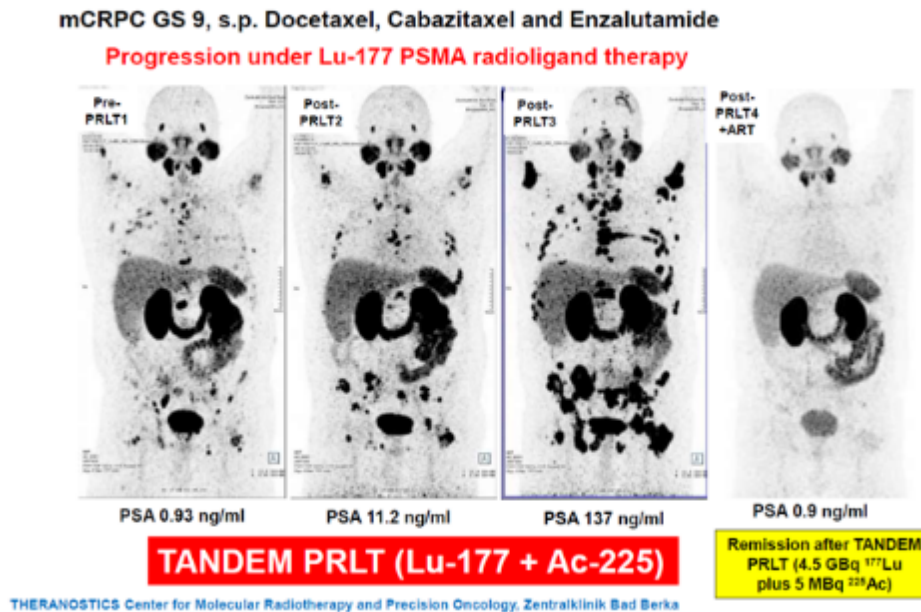
圖二十、巴特貝爾卡中央醫院自 2017 年開始到 2019 年 12 月已執行 61 例神經內分泌腫瘤病人的 Lu-177-DOTA-LM3 治療，結果顯示病人安全性與治療效果良好。

高能量的 Alpha 粒子結合 DOTATATE 或 PSMA 於神經內分泌腫瘤及攝護腺癌轉移的病患，可以得到極大的治療效果，目前中央醫院至 2019 年 12 月，已執行了 45 位神經內分泌腫瘤病人的 Ac-225-DOTATATE 治療(圖二十一)。



圖二十一、巴特貝爾卡中央醫院至 2019 年 12 月，已執行了 45 位神經內分泌腫瘤病人的 Ac-225-DOTATATE 治療。

PSMA 標靶分子結合高能量 Alpha 粒子，對於攝護腺癌轉移的病患，可以得到極大的療效；針對已轉移的癌細胞，Ac-225-PSMA-617 能夠有效的發揮標靶藥物的療效；Ac-225 所衰減後釋放的 Alpha 粒子，具有低射程且高能量釋放的特性，不僅對於標地的癌細胞能夠有效的破壞，更主要是可以大幅降低骨髓及其他器官的傷害。中央醫院雖已執行許多 Lu-177-PSMA 的病人治療，但對於攝護腺癌轉移的病患，Lu-177-PSMA 治療無效，腫瘤復發的病人，加以 Ac-225-PSMA 治療，能夠有效降低血中攝護腺特異蛋白(Prostate-Specific Antigen (PSA)的含量從 137 ng/ml 至 0.9 ng/ml，明顯達成治療效果，並提升病患的生活品質(圖二十二)。

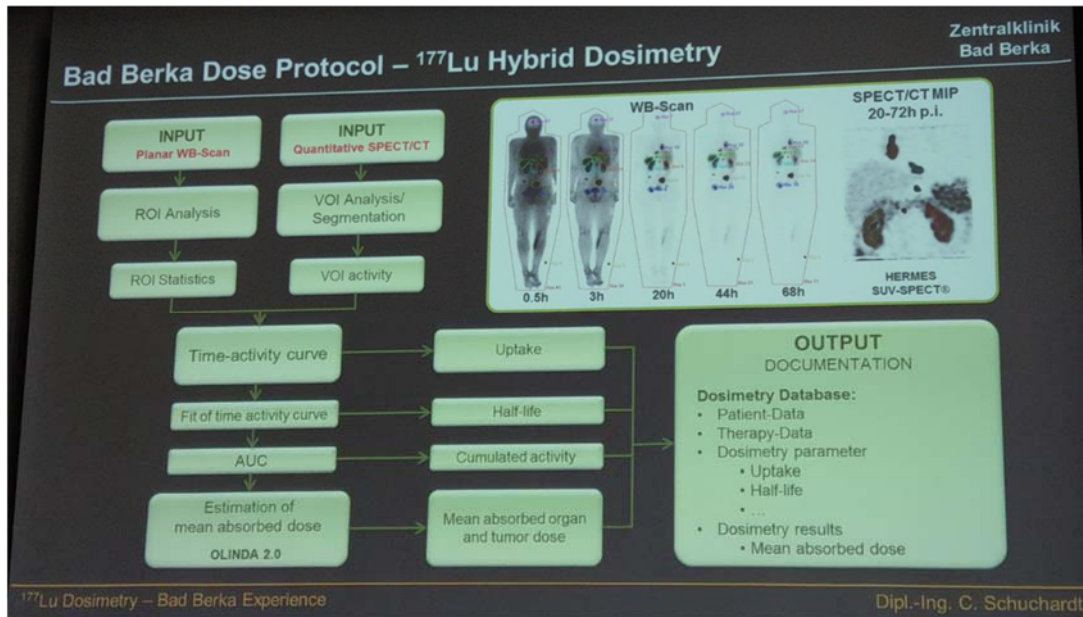


圖二十二、巴特貝爾卡中央醫院執行 Ac-225-PSMA 治療，有效治療攝護腺癌轉移病患的腫瘤，並降低。

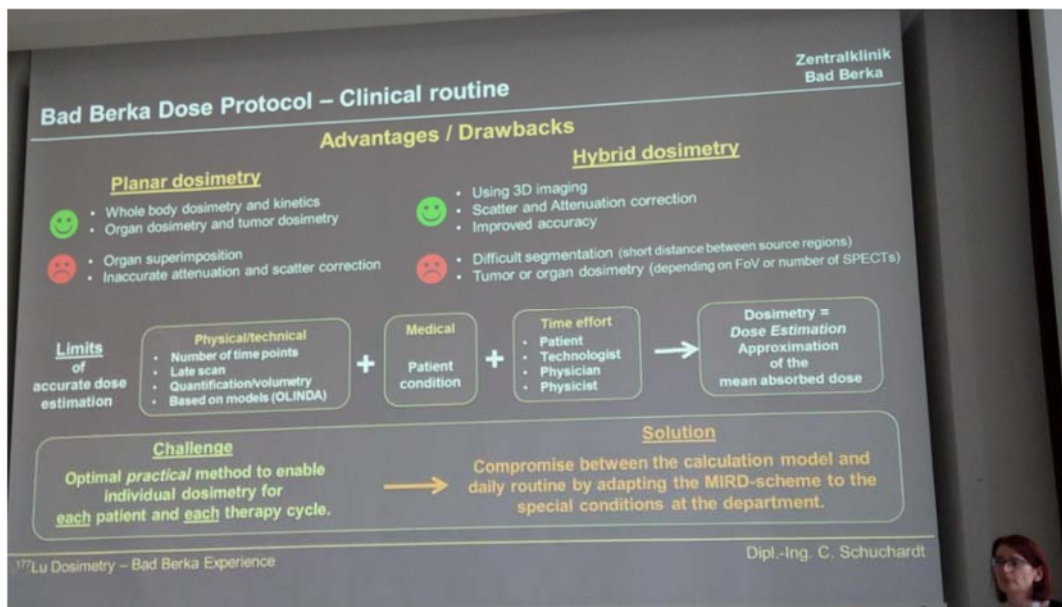
在 1980 年研究發現，在原發及轉移癌細胞表面有表現膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)，PSMA 表面抗原便可做為設計抗癌細胞的標靶，在 2015 年的美國核醫年會年度影像，即是 PSMA-617 標誌 Ga-68 做為診斷造影，標誌 Lu-177 做為治療藥劑，根據臨床試驗顯示在經 Lu-177-PSMA 617 治療後，血中 Prostate-Specific Antigen (PSA) 的量從 38 ng/ml 降至 4.6 ng/ml，顯示其優良的療效，在攝護腺癌方面，此癌病病人經美國癌症學會評估每年有 161,360 的發生案例及 26,760 的死亡例；PSMA 的標靶診斷開發起源於巴特貝爾卡中央醫院分子影像與精準腫瘤診療中心 Richard P. Baum 教授團隊，目前仍在進行多國多中心臨床試驗中。

放射性標誌的核醫藥物在臨床應用上，輻射效應造成的安全性是法規單位首重的議題，中央醫院能夠快速進行安全的治療性核醫藥物臨床試驗，擁有輻射吸收劑量分析(Dosimetry) 團隊功不可沒，主要負責是由 Christiane Schuchardt 醫學物理師帶領團隊，她並分享中央醫院的分析經驗與統計成果。中央醫院首次在 2004 年開始首例病人 Lu-177-DOTATATE 的輻射吸收劑量分析，並且依已建立的標準操作程序來進行(圖二十三)，試驗患者在住院期間開始注射藥物進行治療後，會接受五次全身平面造影(Planer Whole Body Scan)，並參考 SPECT/CT 或 PET/CT 的 3D 影像決定圈選 ROI 範圍，之後做出時間-活度曲線，再比對 SPECT/CT 或 PET/CT 結果做校正，各時間點器官的累積活度再輸入 OLINDA/EXM 軟體計算各器官的平均吸收劑

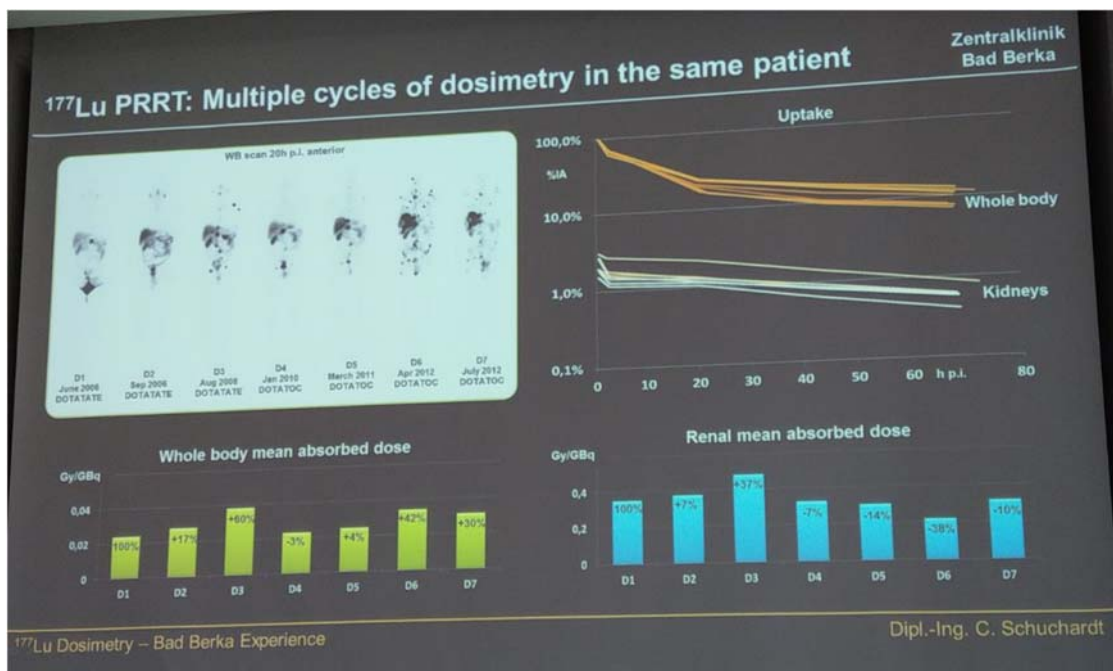
量(圖二十四-圖二十八)。



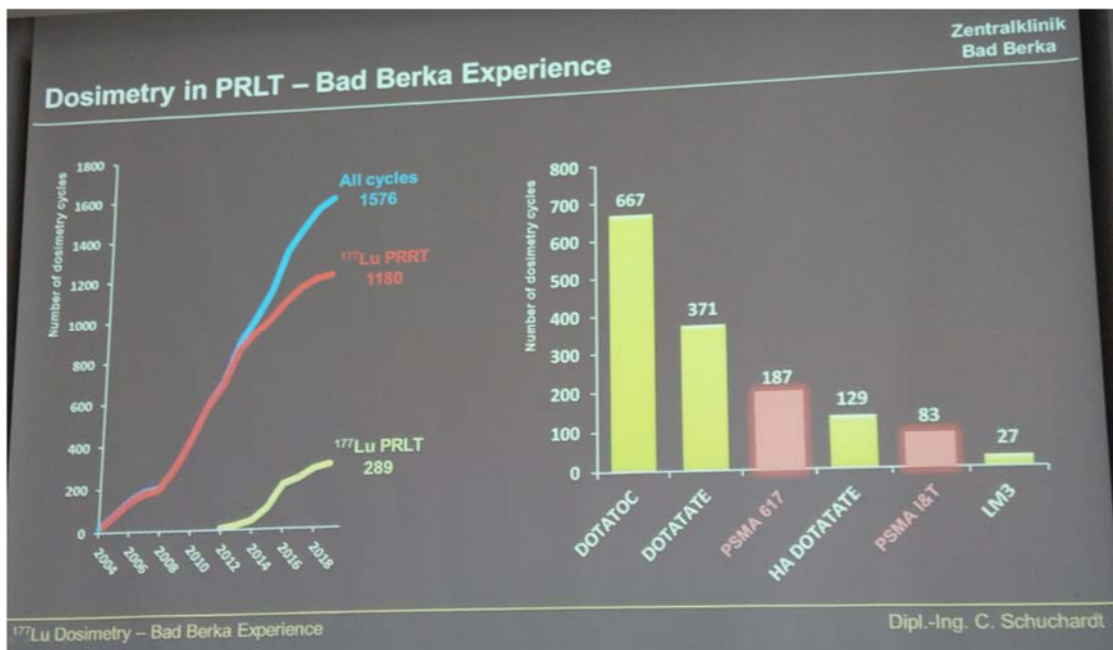
圖二十三、巴特貝爾卡中央醫院輻射吸收劑量評估流程圖。
(拍攝自 Christiane Schuchardt 演講內容)



圖二十四、以平面造影或立體 3D 來進行輻射吸收劑量評估，兩種方式各有優缺。
(拍攝自 Christiane Schuchardt 演講內容)

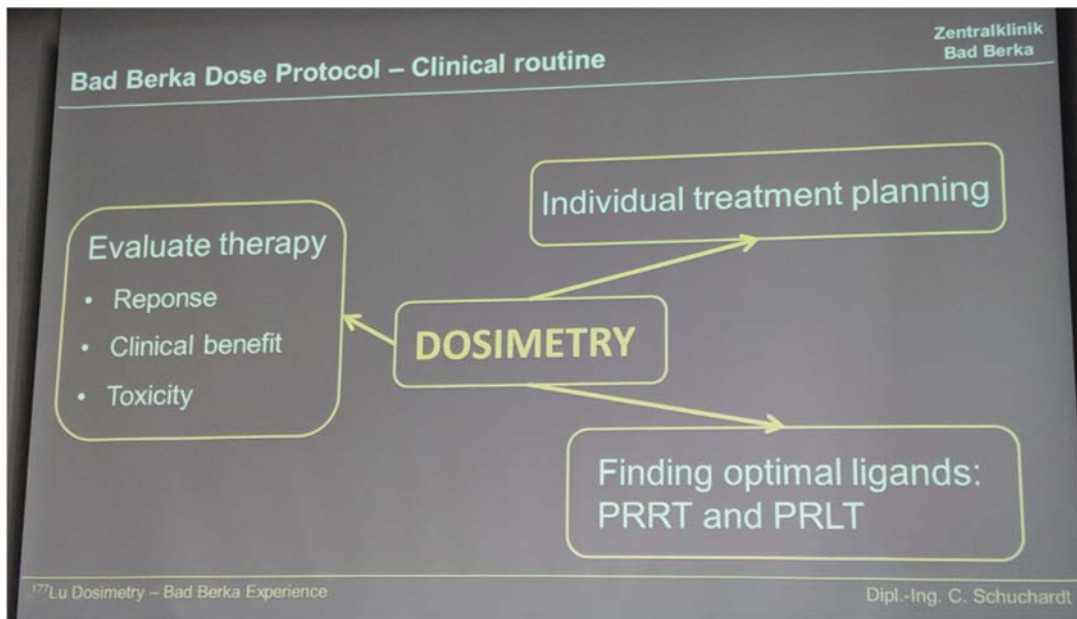


圖二十五、神經內分泌腫瘤病人施打 Lu-177-DOTATATE 後，進行輻射吸收劑量評估。
(拍攝自 Christiane Schuchardt 演講內容)

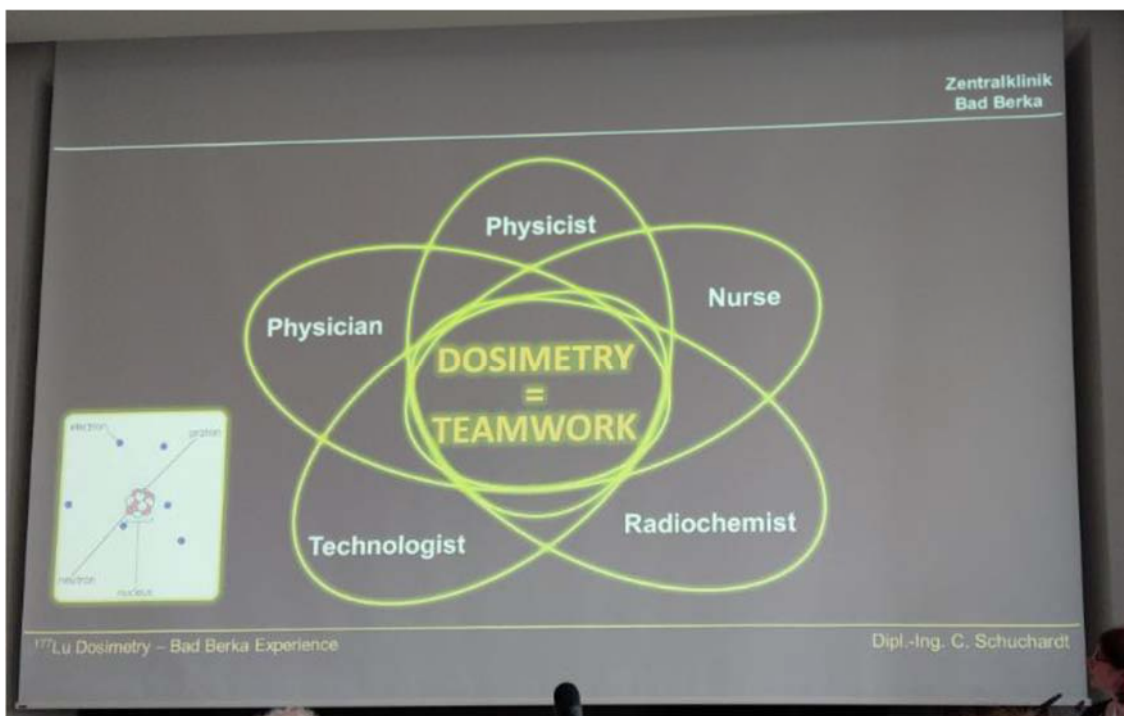


圖二十六、巴特貝爾卡中央醫院輻射吸收劑量的統計數量。自 2020 年 12 月，已進行 1576 次的分析，其中 PSMA-617 有 187 次，PSMA-I&T 有 83 次。

(拍攝自 Christiane Schuchardt 演講內容)



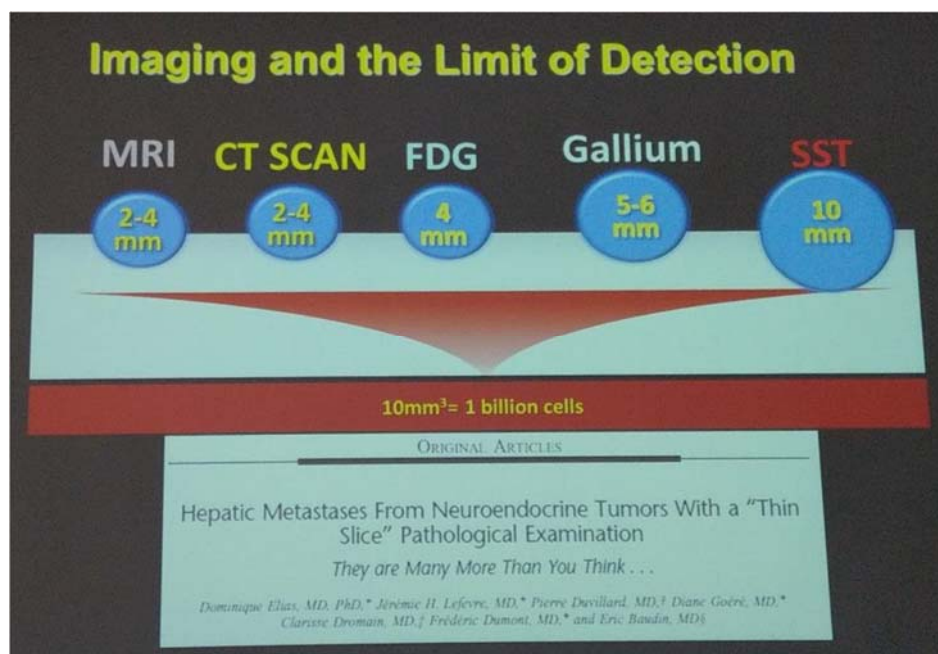
圖二十七、輻射吸收劑量在藥物開發與臨床應用的價值。輻射吸收劑量可應用於療效評估 (Evaluate Therapy)、個人化治療規劃(Individual Treatment Planning)及篩選最佳候選藥物 (Finding Optimal Ligands) (拍攝自 Christiane Schuchardt 演講內容)



圖二十八、輻射吸收劑量有賴團隊合作來完成。(拍攝自 Christiane Schuchardt 演講內容)

液態生物檢體 (Liquid Biopsy)

來自美國的 Irvin Modlin 教授分享液態生物檢體 (Liquid biopsies) 臨床檢測與研究，由於僅需經由體液採樣(例如：血液、唾液或尿液)進行分析，具有低侵入性的優點，也為癌症甚至其他重大疾病的早期偵測診斷開啟了新的契機。分子影像技術雖具快速性與標靶性，能顯現出腫瘤的位置，然而仍有其偵測限制(圖二十九)，因此液態生物檢體在近年有顯著的發展(圖三十)。



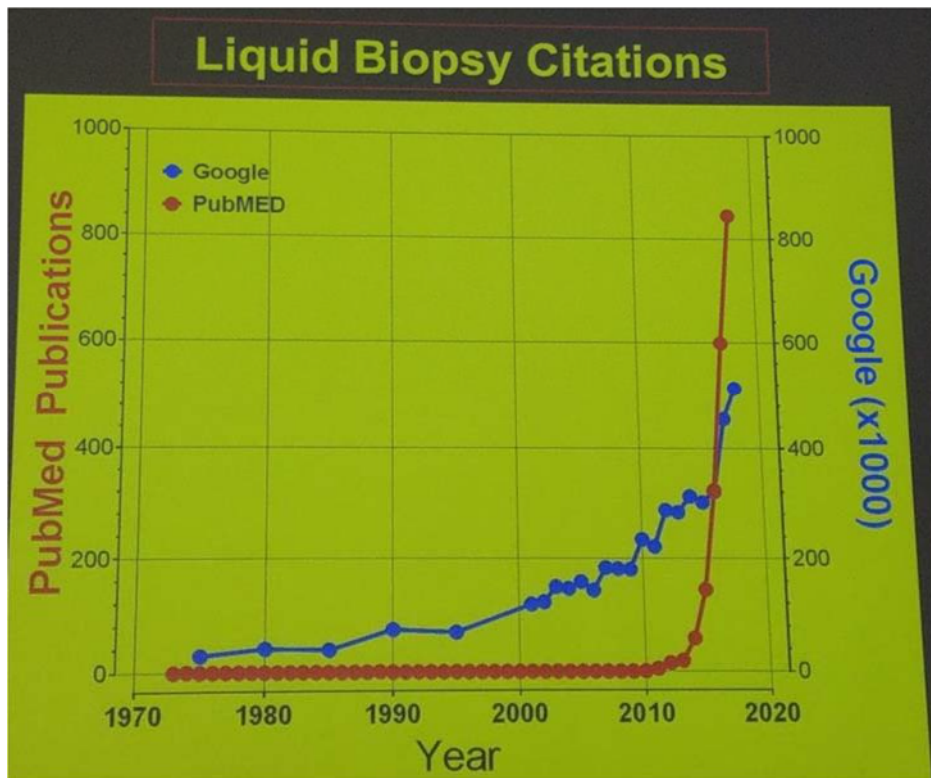
圖二十九、分子影像技術的偵測限制

Liquid Biopsies 可大致分為三個範疇：

- Circulating Tumor Cells(CTCs) (1990~)
- Circulating Cell Free DNA(cfDNA)/ Circulating Tumor DNA(ctDNA) (2007~)次世代基因定序 (NGS)
- Circulating Exosomes 或 Extracellular Vesicles (EVs)
- ctDNA 的半衰期短 (<2 小時)，血液內偵測到的 ctDNA 含量/基因突變能夠代表體內腫瘤的即時狀況。就臨床經驗而言，ctDNA 的參考價值甚至高過侵入性的腫瘤組織切片，因為組織切片的分析結果僅能代表當時的腫瘤狀態，但

ctDNA 卻能即時動態監測腫瘤行為 (Tumor Behavior)，解決腫瘤異質性 (Heterogeneity)造成傳統腫瘤組織切片經常結果不一致造成誤判的困擾。

- 目前 cfDNA/ctDNA 在臨床主要的應用有二：(一)疾病的偵測辨識 (二)治療後復發的監控/二線治療 (second line treatment) 評估。最好的例子就是非小細胞肺癌患者使用標靶藥物可能遇到「抗藥性」，接受 EGFR T790M 突變的 ctDNA 檢測若呈現陽性，就可考慮改用第三代 EGFR-TKI 藥物治療，目前已被美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network ;NCCN) 列入臨床指引。



圖三十、液態生物檢體的應用逐年增加，但自 2013 年以來有大幅增加的趨勢。

精準腫瘤核醫診療發展的金屬核種

來自德國美茵茲的 Frank Rösch 教授分享精準腫瘤核醫診療藥物發展所需的金屬核種，核醫診療藥物開發診斷應用所使用核種如 In-111、I-125、Ga-68、Y-86、F-18，治療應用所使用放射性核種如貝他核種(Lu-177、Y-90、Tb-161)及阿爾伐核種(At-211、Pb-212、Ac-255)等(圖三十一)，目前國際原子能總署(International Atomic Energy Agency, IAEA)在治療核種發

展重點為 Y-90、Lu-177 及 Ac-225，而目前國際治療藥物以 Lu-177 為主流，台灣在發展核醫治療藥物上，由於阿爾伐核種的特性在研究環境的準備與法規要求下，仍屬不易，Lu-177 仍為最適合台灣發展的核種（圖三十二）。

Table 1. Radionuclides applied in targeted radionuclide therapy.

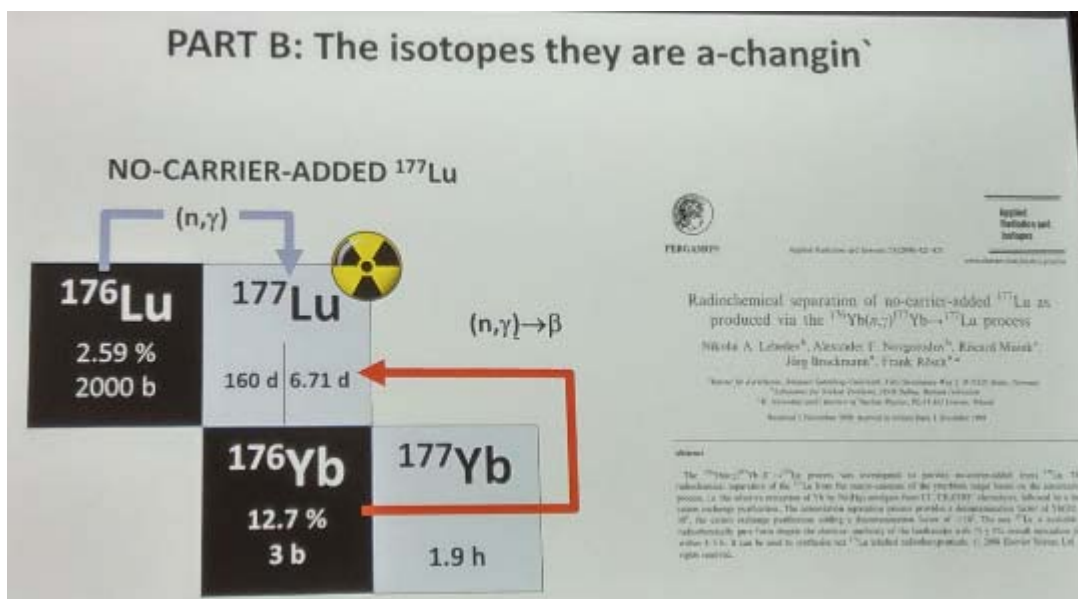
Radionuclide	$T_{1/2}$, h	E_{max} , MeV (*)	Method of Producing
^{124}I	100.1	$\beta - 1.6$ (~90%); 2.2 (~10%)	cyclotron
^{131}I	192.0	$\beta - 0.7$ (89%); $\gamma - 0.4$ (82%); β/γ ** = 1	nuclear reactor
^{86}Y	14.7	$\beta - 1.2$ (~90%); 1.6 (~10%)	cyclotron
^{90}Y	64.8	$\beta - 2.2$ (100%)	generator $^{90}\text{Sr} \rightarrow ^{90}\text{Y}$
^{177}Lu	160.8	$\beta - 0.5$ (100%)	nuclear reactor
^{188}Re	17.0	$\beta - 2.0$ (100%)	generator $^{188}\text{W} \rightarrow ^{188}\text{Re}$
^{64}Cu	12.7	$\beta - 0.65$ (61.5%), $\beta - 0.58$ (38.5%)	Cyclotron
^{67}Cu	61.9	$\beta - 0.4$ (100%)	cyclotron
^{89}Zr	78.0	$B \pm 0.9$ (100%)	cyclotron
^{212}Pb	10.6	$\beta - 0.6$ (~80%); $\gamma - 0.2$ (44%); 0.08 (18%)	generator $^{228}\text{Th} \rightarrow ^{220}\text{Rn} \rightarrow ^{216}\text{Po} \rightarrow ^{212}\text{Pb}$
^{212}Bi	1.0	$\alpha - 6.0$ (100%); $\beta - 2.0$ (100%); α/β ** = 0.67	generator $^{228}\text{Th} \rightarrow ^{224}\text{Ra} \rightarrow ^{212}\text{Bi}$
^{213}Bi	0.7	$\alpha - 5.8$ (97%); $\beta - 1.4$ (100%); α/β ** = 0.02	generator $^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ac} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$
^{211}At	7.21	$\alpha - 5.9$ (42)	cyclotron
^{225}Ac	240.2	$\alpha - 5.7$ (100%)	generator $^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
^{223}Ra	273.6	$\alpha - 5.7$ (100%)	cyclotron
^{149}Tb	4.1	$\alpha - 4.0$ (~80%)	cyclotron
^{226}Th	0.5	$\alpha - 6.3$ (~50%)	generator $^{230}\text{U} \rightarrow ^{226}\text{Th}$
^{227}Th	448.8	$\alpha - 6.0$ (48%)	generator $^{227}\text{Ac} \rightarrow ^{227}\text{Th}$
^{89}Sr	1212	$\beta - 1.5$ (100%)	nuclear reactor
^{153}Sm	46.3	$\beta - 0.81$ (100%)	cyclotron

* Percentage of quanta with the indicated energy value in the total amount of quanta of this type emitted by a given radionuclide; ** Ratio of the amount of quanta of different emission types.

圖三十一、治療核種之核種特性。(Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 33)

放射性同位素 Lu-177 已應用於許多治療性藥物（如 Lu-177-DOTATATE、Lu-177-DOTATOC、Lu-177-PSMA-617 及 Lu-177-PSMA I&T 等），其半衰期為 6.73 天，輻射能量為 0.498 MeV，輻射能於水中傳遞距離為 1.6 mm，輻射能量為 208 keV(11.0%)與 113 keV (6.4%)。無添加載體(No Carrier Added, n.c.a.) 射源在科學研發、醫療應用上被視為高品質放射性同位素，就 Lu-177 而言，相對於有添加載體(Carrier Added, c.a.)的 Lu-177 射源，其有添加載體射源含有長半衰期的 metastable Lu-177 (Lu-177m)，Lu-177m 的半衰期長達 160.4 天，且 Lu-177m 無法從中產品中純化分離，但化性與 Lu-177 相同，Lu-177m 會一起跟 Lu-177 競爭標誌胜肽，因此使用 c.a. Lu-177 作為核醫藥物標誌使用，除病人的輻射吸收劑量與安全性須考量之外，亦須面臨長半衰期的放射性廢棄物處理問題，包括具放射性的病患排泄物都需要使用特別容器與貯存空間來安置；n.c.a Lu-177 的核種純度高 (>90 %)，在製備核醫藥物的胜肽標誌時，有較佳的標誌效率，表示可用較少量的胜肽含量，來得到較高品質的最終產品。

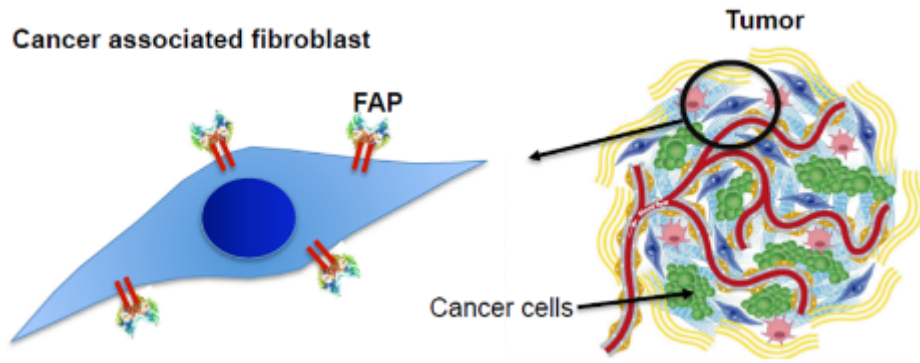
放射性同位素 Lu-177 可藉由兩種不同途徑在反應爐進行生產，其中一種是經由直接生產 (Direct Production)，將天然的 Lu-176 作為靶材進行照射，可獲得含 metastable Lu-177 (Lu-177m) 的 c.a. Lu-177 射源；另外為間接生產 (Indirect Production)，藉由高度濃縮的靶材釷-176 (Ytterbium-176, Yb-176)，以容器裝載投入反應爐進行反應後，先產生 Yb-177，經 1.9 小時後衰變為 Lu-177，經由陽離子交換色層分析將 Lu-177 從其中分離出來。



圖三十二、 Lu-177 的生產過程

纖維細胞活化蛋白抑制劑 (fibroblast activation protein inhibitor, FAPI) 於精準腫瘤診療之應用

腫瘤相關纖維母細胞 (Cancer associated fibroblasts, CAFs) 是一種重要的基質細胞，並且存在於超過90%的上皮癌中 (如胰臟癌、大腸癌及乳癌)。由於腫瘤相關纖維母細胞與細胞外基質 (extracellular matrix) 的重組、血管新生 (angiogenesis)、免疫抑制 (immunosuppression) 及化療抗藥性 (resistance to chemotherapeutics) 有關、腫瘤相關纖維母細胞的出現與預後差有強烈關聯性。腫瘤相關纖維母細胞的其中一個特性是它有纖維母細胞活化蛋白 (fibroblast activating protein, FAP) 的過度表現，而這種蛋白是幾乎在正常組織是不會被偵測到的(圖三十三)。在1994年時，FAP經由F19抗體確認其對抗之蛋白，而展開一系列的研究(圖三十四)。



圖三十三、腫瘤相關纖維母細胞(CAFs)有纖維母細胞活化蛋白(FAP)的過度表現，而這種蛋白是幾乎在正常組織是不會被偵測到的 (圖片來源: Linder et al., 2018, J Nucl Med)

Anti-FAP Monoclonal Antibody F19

Patients

- Metastatic colorectal carcinoma
- 17 patients studied
- 10M (mean age 59yrs) : 7F (mean age 63yrs)
- all pts scheduled for surgery

Protocol

- F19: 0.2 mg (n=7), 2 mg (n=4) and 8 mg (n=6)
- ¹²⁵I-F19 (8-10 mCi) infused day 0
- pharmacokinetics, imaging performed
- biopsies at surgery obtained

Safety

- no adverse events observed

CLINICAL PROTOCOL

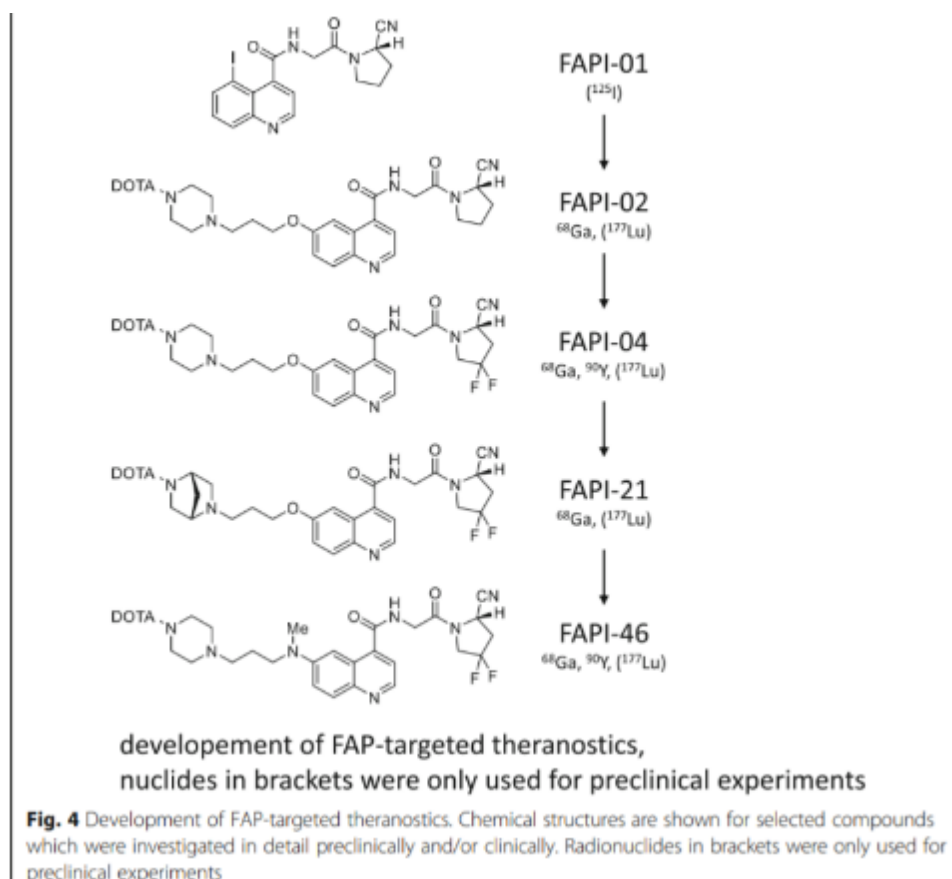
	Day	Pre	0	1	2	3	4	5	6	7
Preclinical Evaluation		X								
Infusion of ¹²⁵ I-F19			X							
Imaging			X	X	X	X	
Pharmacokinetics			X	X	X	X	
Surgery										X

Andrew Scott et. al J Clin Oncol 12: 1193-1203, 1994

圖三十四、 FAP經由F19抗體確認其對抗之蛋白，而展開後續一系列的研究

來自於德國海德堡大學醫院的Frederik L. Giesel教授團隊在演說中表示，藉由不同的 linker及改變FAP結合位之藥物結構，合成了不同的纖維細胞活化蛋白抑制劑，進行人類

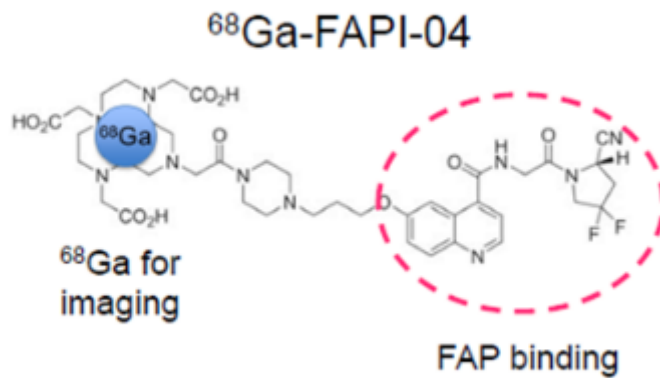
纖維肉瘤細胞株藥物攝取及親和力試驗，並進行Ga-68標誌，以及腫瘤動物及癌症病患PET/CT造影。研究結果顯示所有FAPI衍生物對FAP都有高度親和力，EC50都在10 - 20 nM之間（圖三十五）。



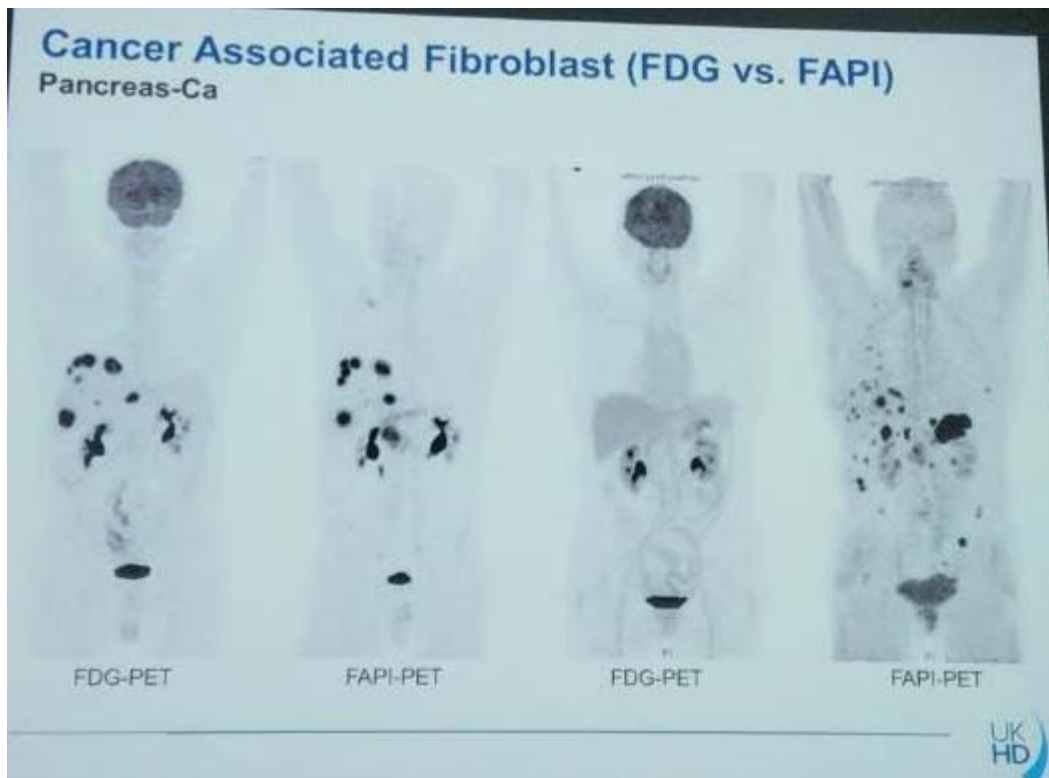
圖三十五、不同系列的FAPI藥物結構，用於結合不同的放射性核種，進行臨床前動物試驗。（Lindner et al. 2019, EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry）

根據腫瘤動物生物分佈及PET/CT的結果，他們篩選出具有高腫瘤/背景比（tumor/background）的藥物FAPI-04（圖三十六），並進行癌症病患PET/CT造影，影像顯示Ga-68-FAPI-04能夠有效偵測腫瘤及具有低背景值。該影像展示了FAPI放射性示踪劑的功効，顯示了FAPI在12種流行病學腫瘤實體中的攝取，包括肺癌，乳腺癌，攝護腺癌，食道癌和胰腺癌的高攝取值。在各種癌症中還觀察到低背景活性，從而導致高圖像對比度和出

色的腫瘤輪廓。同樣，與FDG-PET / CT相比，在很短的吸收時間（約10分鐘）後，無需特殊的患者準備（空腹，在吸收時間內斜倚）即可進行FAP-PET / CT，這可能會改善患者的舒適度並加速工作流程(圖三十七)。FAP-PET已經具有診斷價值的潛力，特別是在挑戰性FDG-PET癌症亞型（例如胰腺，卵巢癌和結腸直腸癌）以及腹膜癌擴散患者中，FAP-PET甚至可能在非癌症疾病患者（如慢性炎症性發病機製或心肌梗塞）中產生的診斷應用價值。



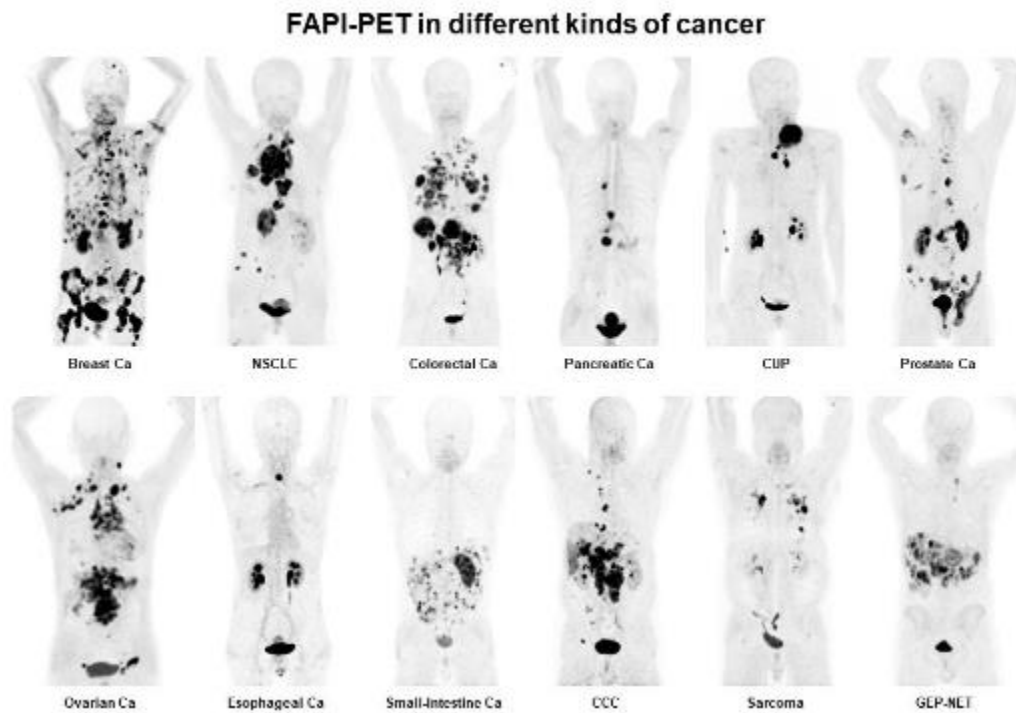
圖三十六、 Ga-68-FAP-04 結構圖 (圖片來源: Linder et al., 2018, J Nucl Med)



與

圖三十七、 FAPI-PET / CT 與FDG-PET / CT相比，在很短的吸收時間（約10分鐘）後，無需特殊的患者準備（空腹，在吸收時間內斜倚）即可進行FAPI-PET / CT。（Frederik L. Giesel教授演講內容）

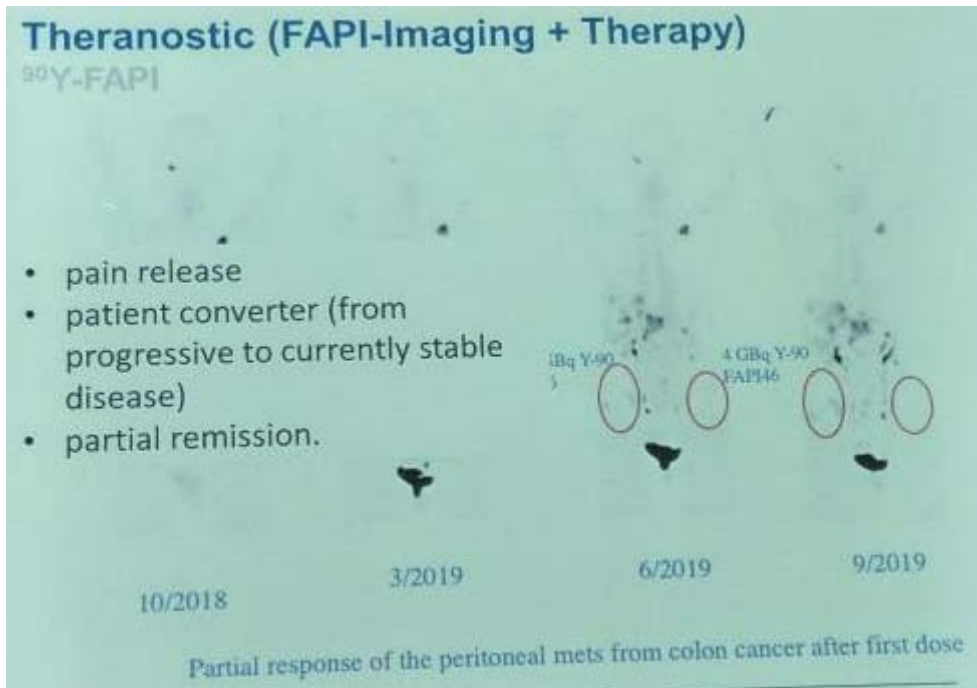
除了識別腫瘤外，該研究對於未來癌症治療的發展也很重要。海德堡大學醫院團隊指出免疫療法在某些患者中可以非常有效，而在其他患者中則沒有任何抗腫瘤活性。由於目前用於癌症患者預測性生物標誌物有限，針對FAP的診斷方法有可能成為腫瘤預測性生物標誌物。對於癌症患者來說，過去十年來，我們對癌症驅動原因的認識有了顯著增加，這導致專門針對腫瘤微環境中不同細胞療法的發展。FAPI-PET的影像突出了由多種腫瘤中發現的纖維細胞表達的蛋白進行造影診斷的新穎能力。本項Ga-68-FAPI-04在28種腫瘤病人的造影結果榮獲2020年美國核醫年會年度影像，此代表下一個互補於FDG的診斷藥物即將出現，同時此藥物亦具有發展為治療性核醫藥物的潛力（圖三十八）。



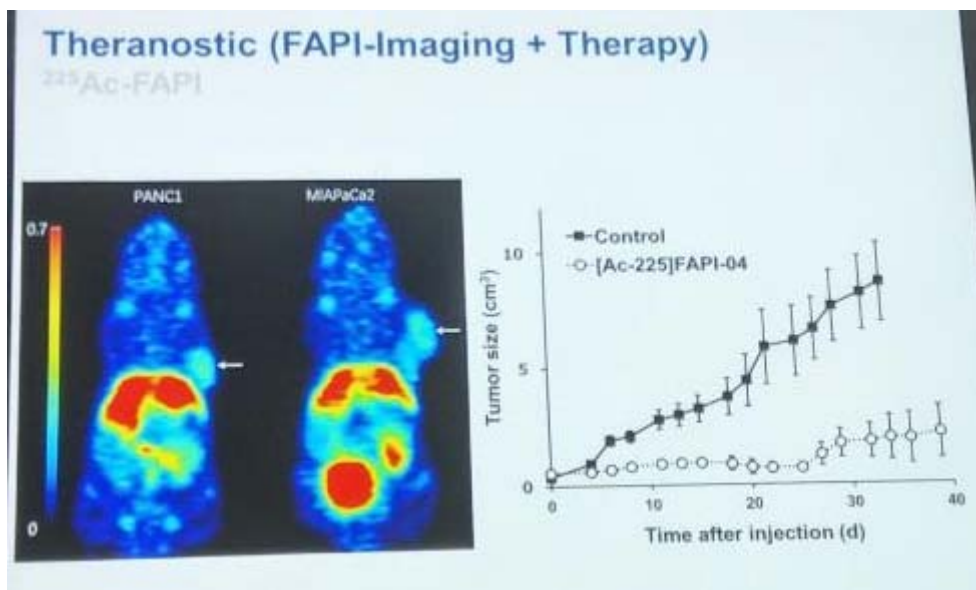
圖三十八、2020 FAPI 研究成果榮獲美國核醫年會年度圖像。

FAPI 配體中含有 DOTA 螯合劑，除與 Ga-68 標誌用於診斷之外，亦可以用標誌治療性放射性核種進行腫瘤的治療。他們藉由不同的 linker 組合得到能夠停留於腫瘤細胞較久的藥物，並進行治療型核種 Y-90 (圖三十九)、Lu-177 及 Ac-225 (圖四十)的標誌，以評估 FAPI 的癌症診療價值，由動物試驗已證明 FAPI 在幾個重要腫瘤實體中積累的觀察結果，將來治療應用的潛力與領域很大。

Y-90-FAPI-04 已應用於大腸癌病人之腫瘤治療之臨床研究，結果顯示在 2.9 GBq 的活度治療下，其腫瘤局部縮小，並有舒緩轉移性骨痛的效果(圖三十九)。



圖三十九、⁹⁰Y-FAPI-04已應用於大腸癌病人之腫瘤治療之臨床研究。(Frederik L. Giesel教授演講內容)



圖四十、²²⁵Ac-FAPI-04 目前應用於人類胰臟癌小鼠之腫瘤模式治療研究，結果顯示在單一劑量治療下，腫瘤明顯受抑制縮小，證明其治療效果。(Frederik L. Giesel教授演講內容)

Lu-177-FAPI-2286在巴特貝爾卡中央醫院執行之臨床經驗

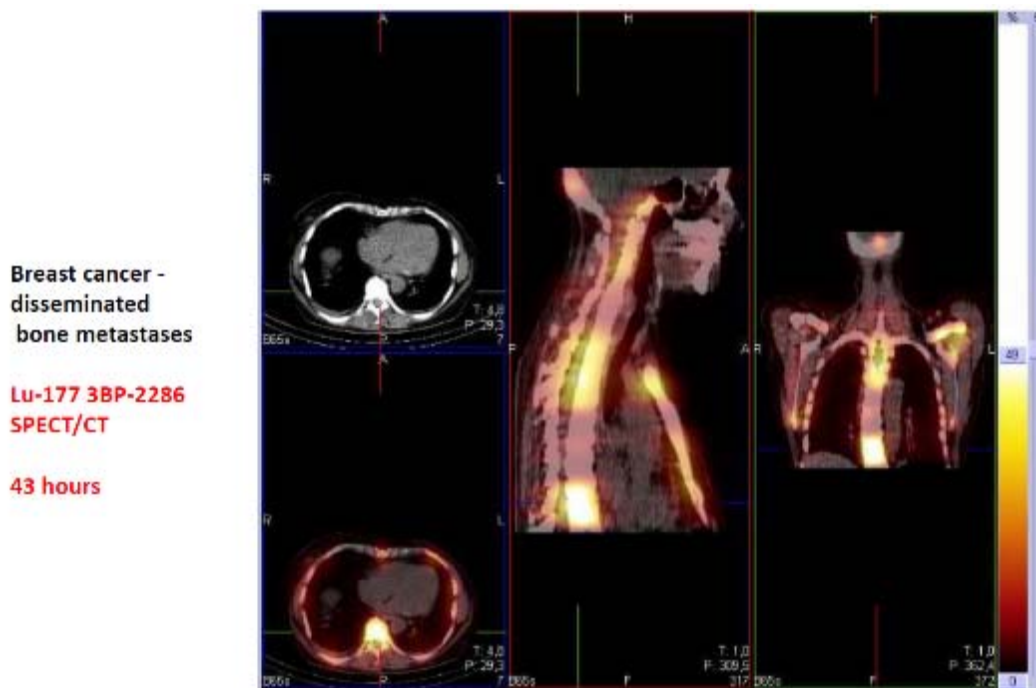
Lu-177-FAPI-2286亦首次在巴特貝爾卡中央醫院Baum教授團隊執行，其中包括乳腺癌，胰腺癌，結直腸癌和卵巢癌的癌症病人，並使用Ga-68-FAP-2286 進行PET/CT造影，並與傳統的F-18-FDG-PET/CT造影比較。Baum教授均發現包括肝臟原發性和轉移性病變的識別，肺，骨骼，淋巴結等部位，沒有觀察到這些患者的健康組織中有FAP-2286的積聚，除了在FAP-2286在排泄的腎臟（圖四十一）。臨床試驗研究顯示，12位癌症病人經4.5 GBq的治療之下，顯示良好的治療效果。病人前兩個月內沒有出現明顯的不良反應，並且沒有骨髓抑製或損害包括腎臟在內的任何其他組織。Baum教授會繼續進行後續的Lu-177-FAPI-2286臨床試驗（圖四十二）。

FAP-2286是3B Pharmaceuticals正在研究中的臨床前候選藥物，它是靶向胜肽的放射性核種治療和靶向成纖維細胞活化蛋白（FAP）的放射治療藥（Lu-177-FAPI-2286）。FAP在癌症中有高表現，包括90%以上的乳腺癌，肺癌，結腸直腸癌和胰腺癌。克洛維斯公司（Clovis Oncology, Inc.）計劃在2020年下半年申請針對FAP-2286的研究用新藥臨床試驗。克洛維斯公司將進行全球臨床試驗，並擁有美國和全球權利，歐洲除外。克洛維斯公司是一家生物製藥公司，致力於在美國，歐洲和其他國際市場上收購有潛力之開發中和商業化創新的抗癌藥物。克洛維斯公司的總部位於科羅拉多州博爾德，在美國和歐洲設有其他辦事處。

FAP Theranostics: Patient Characteristics (n = 12)

Age (mean±SD)	61 ± 9.4 (40 – 78)
Sex	Males: n = 5 Females: n = 7
Histology	Ductal Adenocarcinoma of Breast (n = 5) Adenocarcinoma of Pancreas (n = 5) Adenocarcinoma of Rectum (n = 1) Adenocarcinoma of Ovary (n = 1)
Previous treatments	Surgery (n = 10), Chemotherapy (n = 9), Radiotherapy (n = 6), Targeted Molecular Therapy (n = 8), Check-point Inhibitor (n = 2), PARP-inhibitor (n = 1), Biphosphonates / Denosumab (n = 5), TACE (n = 2), Targeted Radiomolecular Therapy: Lu-177 Herlutin (n=2), Lu-177 Neurotensin (n=1), Lu-177 Biphosphonates - BPAMD or Zoledronate - (n=4)
Location of Metastases	Lymph node (n = 6), Pulmonary (n = 4), Pleural (n = 1), Peritoneal (n = 3), Hepatic (n = 8) and Osseous (n = 6)
Injected Activity Lu-177 FAP-2286 (mean)	4.5 ± 1.4 GBq Worldwide first FAP <u>Peptide</u> Therapy (PTRT = Peptide Targeted Radiotherapy)
THERANOSTICS CENTER FOR RADIOMOLECULAR PRECISION ONCOLOGY, ZENTRAKLINIK BAD BERKA, GERMANY	

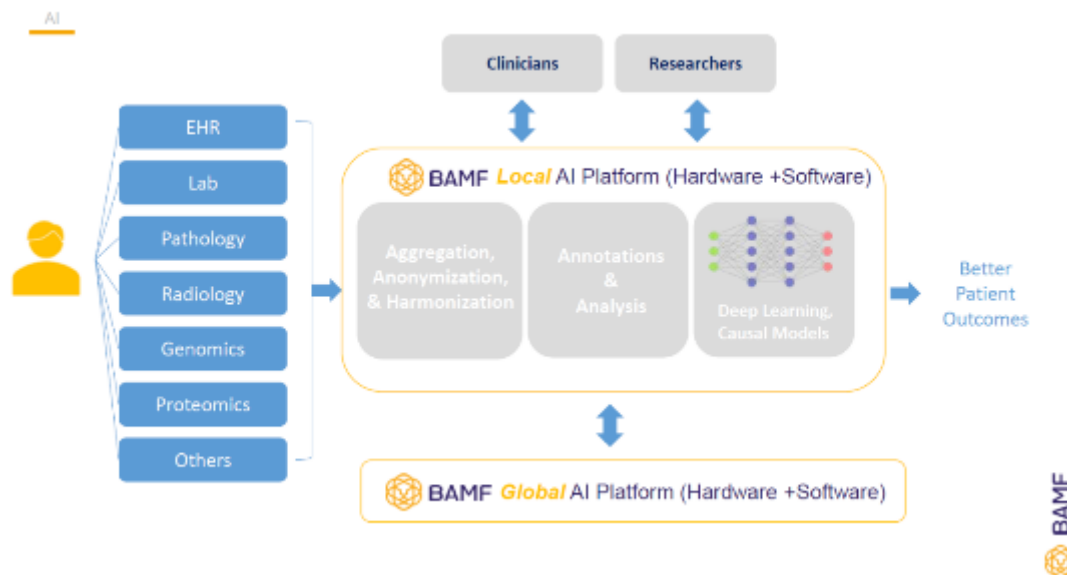
圖四十一、 Lu-177-FAPI-2286的臨床試驗病人資訊。(拍攝自Richard P. Baum教授的演講內容)



圖四十二、 Lu-177-FAPI-2286在骨轉移之乳癌病人的臨床試驗病人影像資訊，顯示其在骨腫瘤具明顯的藥物蓄積效果。(拍攝自Richard P. Baum教授的演講內容)

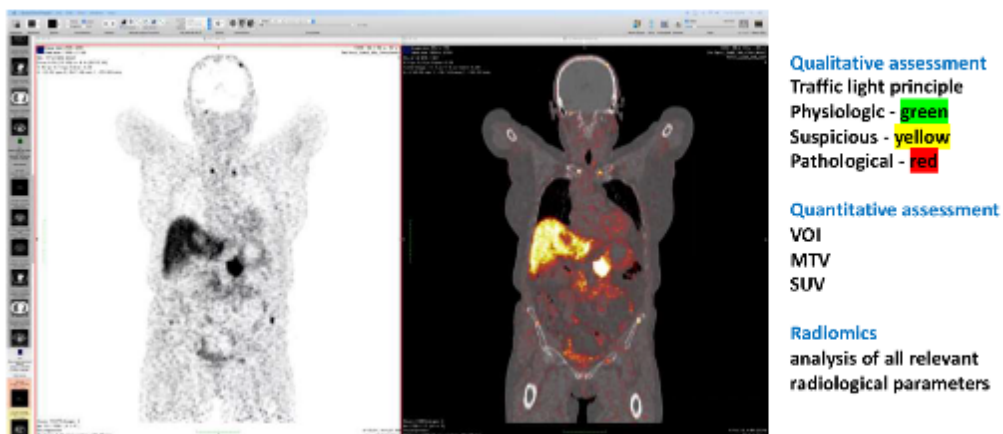
人工智慧(Artificial Intelligence, AI)應用於精準腫瘤個人化醫療

來自美國的 BAMF Health 的執行長 Anthony Chang 分享他的公司與 Baum 教授的合作成果，精準腫瘤個人化醫療必須依賴不同來源的正確資訊來提供醫師做正確的判斷，已提供病人正確的治療方式，若將這些不同的資訊運用人工智慧加以訓練，將能整合出最適合的治療方式供醫師參考(圖四十三 - 圖四十五)。



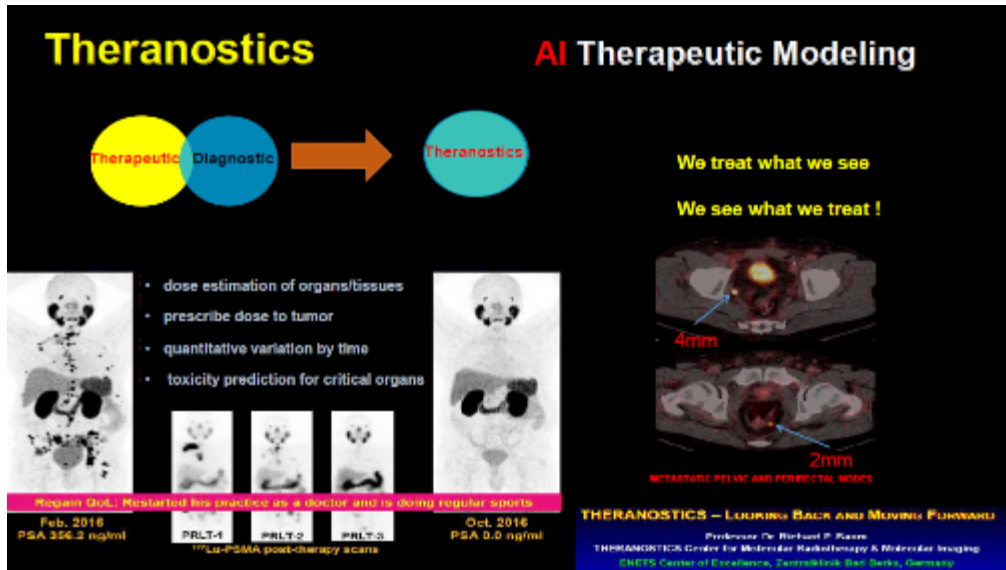
圖四十三、BAMF Health 全球 AI 資訊平台。

Development of AI software for PET/CT image analysis



Courtesy Dr. Anthony Chang, Bamf Health, Michigan

圖四十四、人工智慧提供 PET/CT 影像分析之技術



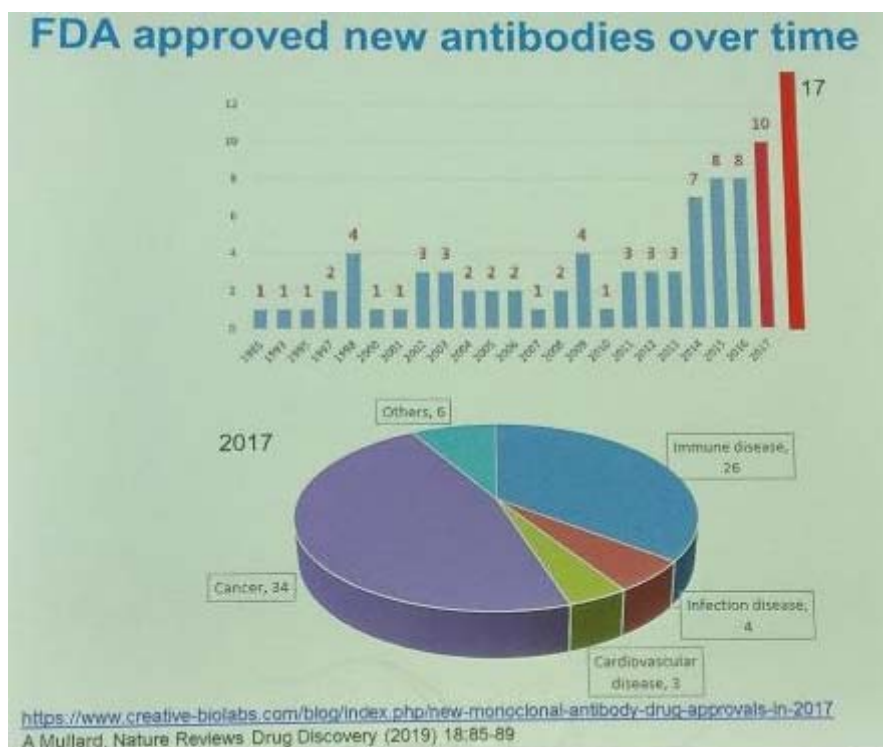
圖四十五、人工智慧提供診斷與治療的分析結果，提供醫師正確的判斷。

放射性標誌抗體的影像與治療(Radiolabeled Antibody for Imaging and Therapy)

來自德國慕尼黑的 Wolfgang Weber 教授報告放射性標誌攝護腺癌抗體的發展，根據美國 FDA 核准新藥的件數統計，總核准件數基本上是逐年增加的，而屬蛋白類的抗體藥物亦是逐年增加，而近兩年隨著免疫治療藥物的發展，成快速成長(圖四十六)，2018 年有 17 件經 FDA 核准上市(圖四十七)。



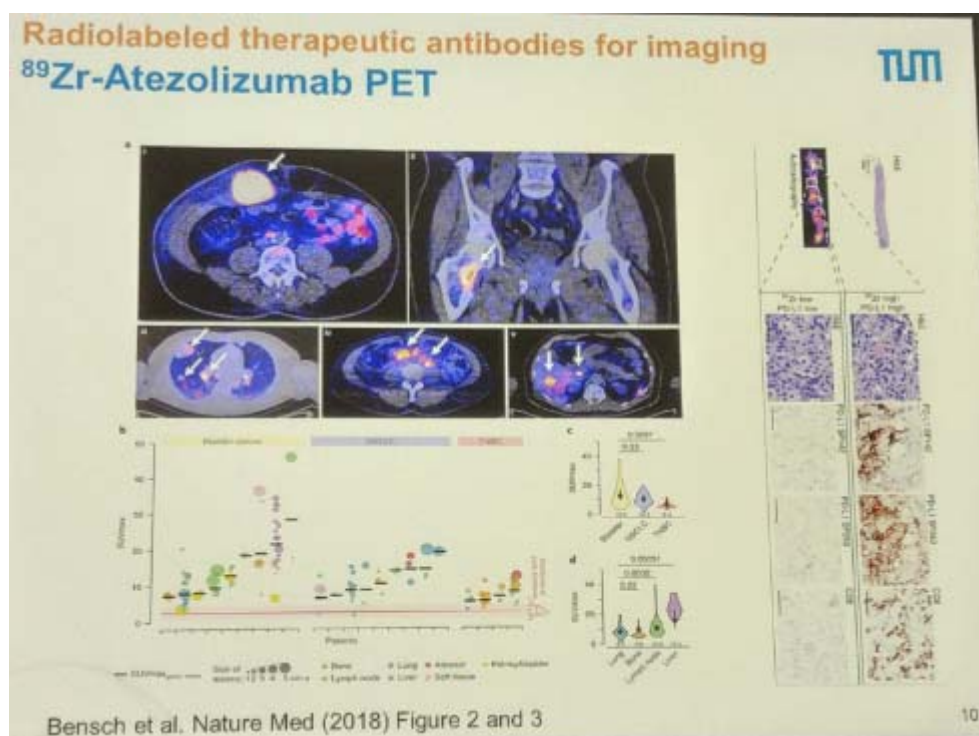
圖四十六、美國 FDA 核准新藥的件數統計，總核准件數自 2004 年以來呈逐年增加趨勢。



圖四十七、美國 FDA 核准的抗體新藥件數統計顯示，2018 年有 17 件核准上市。

癌症治療除標靶藥物、傳統化學治療、放射線治療及手術之外，免疫療法(immunotherapy)能啟動自身免疫系統，辨識攻擊腫瘤細胞，延長患者壽命。京都大學本庶佑醫學教授於 1992 年在 T 細胞上發現程序性死亡-1(PD-1)，並證實 PD-1 是 T 細胞上的抑制受體，此蛋白質在腫瘤逃避機制上扮演關鍵角色，經臨床證實 PD-1 抗體對治療非小細胞肺癌、轉移性黑色素瘤和腎細胞癌有效性。PD-1 的受體為 PD-L1，腫瘤細胞藉由表現 PD-L1 與 T 細胞結合，進而抑制 T 細胞的活化，目前抑制 PD-1/PD-L1 訊息傳遞路徑的抗體藥物，大多數針對 T 細胞表面的 PD-1 進行結合，藉由 PD-1 抗體結合 T 細胞表面的 PD-1，進而抑制腫瘤細胞所表現的 PD-L1 與 PD-1 結合，防止腫瘤細胞抑制 T 細胞的活化。目前針對腫瘤細胞大量表現 PD-L1 的特性開發 PD-L1 抗體，藉由 PD-L1 抗體結合腫瘤細胞表面的 PD-L1，來防止腫瘤細胞抑制 T 細胞的活化，現今 PD-L1 已有三個抗體已經上市，分別是 Tecentriq (Atezolizumab)、Imfinzi 及 Bavencio，而這類的研究另有抗體進行到臨床試驗三期，因此，PD-L1 的抗體無論是在基礎研究或新藥的開發上都極具競爭力。

在 Theranostics 的發展上 Ga-68 物理半衰期 68 分鐘，適合用於小分子或胜肽等短生物半衰期的分子，而鈷-89(Zr-89)物理半衰期 3 天，則用於長生物半衰期的蛋白，如抗體類的診斷。因此鈷-89 標誌抗體的分子影像在追蹤抗體在體內的分佈與標靶特性扮演一席之地(圖四十八)。



圖四十八、 鈷-89 標誌免疫治療抗體(Zr-89-Atezolizumab)追蹤抗體在體內的分佈特性。

美國 Weill Cornell Medicine/New York Presbyterian Hospital 的 Shankar Vallabhajosula 教授演講內容提到在攝護腺癌抗體核醫藥物發展方面，1987 年單株抗體 7E11 是辨認攝護腺特異性膜抗原 (PSMA) 細胞內部結構，這是一種由許多實體惡性攝護腺腫瘤的惡性攝護腺上皮細胞和血管內皮細胞高度表達的細胞表面胜肽酶(圖)，單株抗體 7E11 單株抗體經 In-111 標誌，發展為 ProstaScint (In-111-capromab pendetide)商業化產品上市，做為攝護腺癌之診斷。另外，同樣是辨認攝護腺癌特異性膜抗原 (PSMA) 的細胞外面結構的單株抗體 J591 (mAb HuJ591) 進入第 I 和第 II 期臨床試驗，研究的結果顯示，mAb HuJ591 代表針對 PSMA 的靶向治療，在瀰漫性攝護腺癌具有治療潛力，並且不會導致對該抗體產生宿主免疫反應。攝護腺特異性膜抗原 (PSMA) 是迄今為止確定最完善並指表現在攝護腺癌的細胞表面抗原。

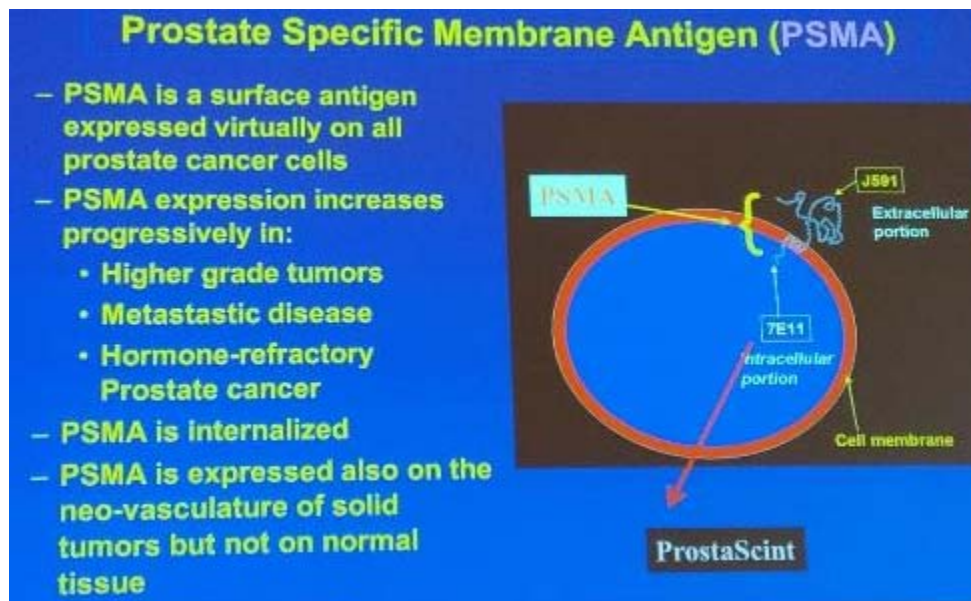
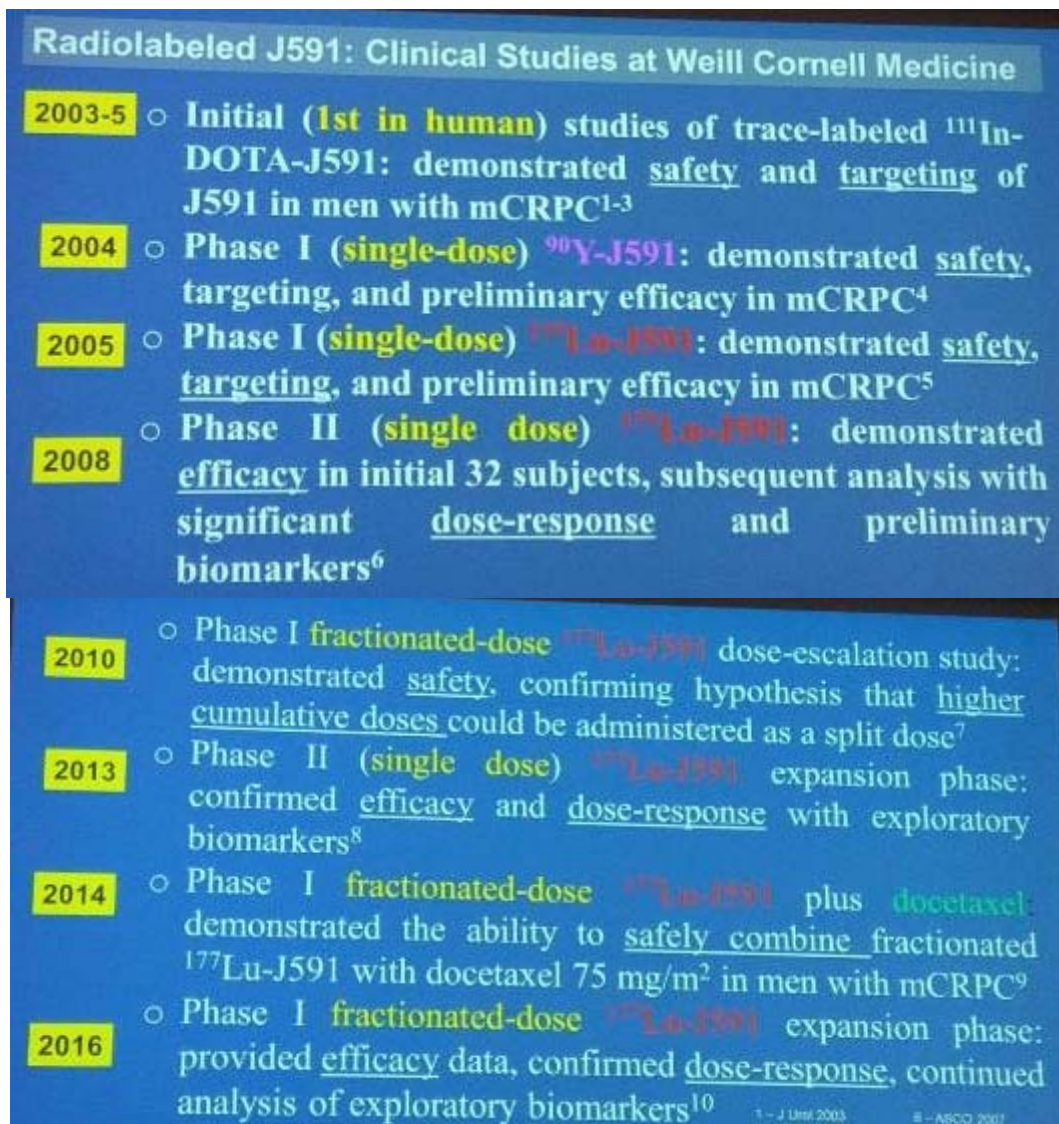


圖 攝護腺特異性膜抗原 (PSMA) 細胞結構與單株抗體 7E11 及 J591 之作用示意圖

PSMA 是一種 100 kD 的 II 型跨膜糖蛋白，在所有攝護腺癌中均表達。在較高惡性癌症，如轉移性和雄性賀爾蒙難治性攝護腺癌中，PSMA 表達的密度逐漸增加(圖四十九)。另外,在 2011 年 Atlab 醫藥公司和 BZL 生物公司達成授權協定,研發用於治療癌症的放射性藥物 Lu-177-J591。該協定包括在全球範圍內獨家生產、開發和商業化的藥物的候選,但是不包括 III/IIB 臨床試驗專案。Atlab 醫藥公司將運作一些產品的開發和臨床試驗。Lu-J591 是一種腫瘤特異性的輸送系統,包括對攝護腺特異性膜抗原(PSMA)起作用的單株抗體 J591，但是不包括放射性同位素 Lu-177。一期和二期試驗包括了 108 例轉移性閹割攝護腺癌患者,驗證了的療效和耐受性。由發展歷程可知從 2003 年開始，以 Y-90 或 Lu-177 進行標誌，Weill Cornell Medicine/New York Presbyterian Hospital 進行一系列的治療性臨床試驗，目前國際上仍有臨床試驗在執行(圖五十、圖五十一)。

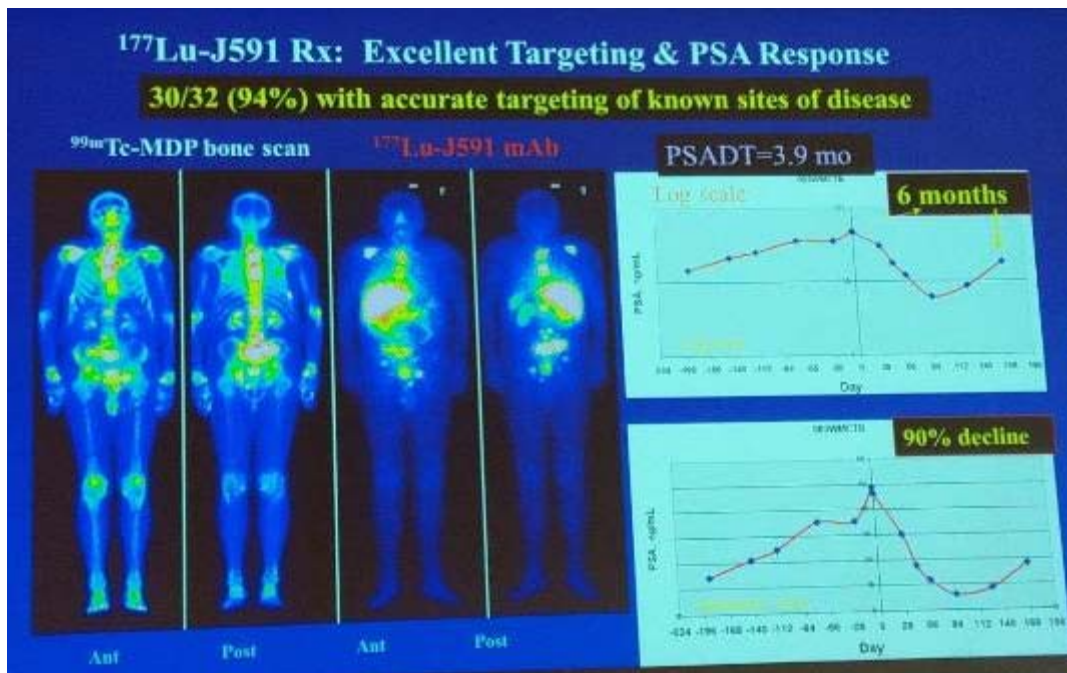


圖五十、單株抗體 J591 的臨床試驗發展歷程

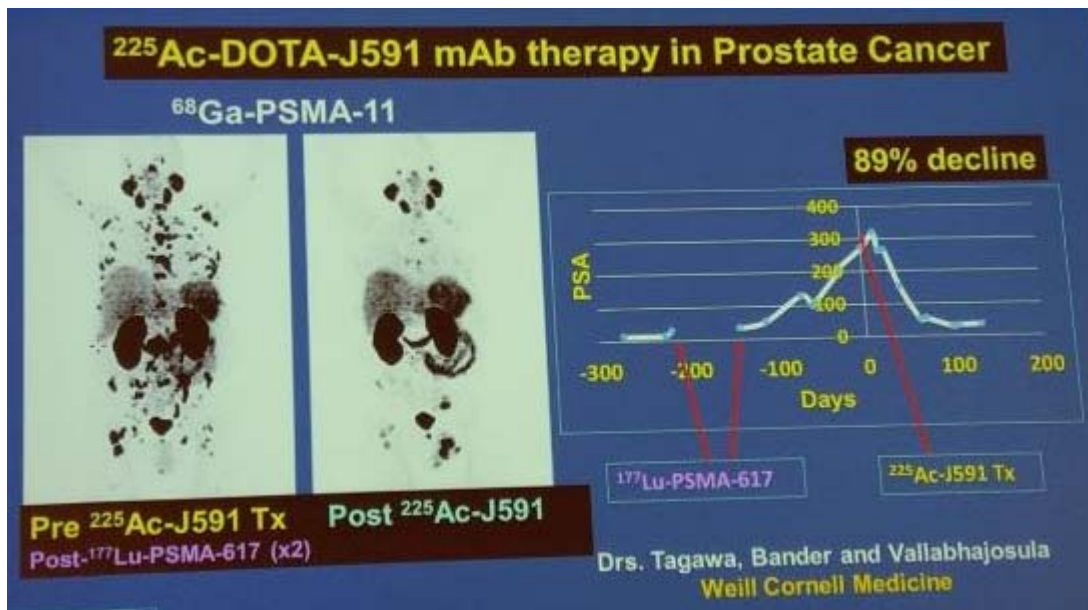
Radiolabeled J591 mAb	
Diagnostic RPs <ul style="list-style-type: none"> • $^{111}\text{In-DOTA-huJ591}$ • $^{89}\text{Zr-DFO-huJ591}$ • $^{89}\text{Zr-DOTA-IAB2M}$ (J591 minibody) 	Therapeutic RPs <ul style="list-style-type: none"> • $^{131}\text{I-huJ591}$ • $^{90}\text{Y-DOTA-huJ591}$ • $^{177}\text{Lu-DOTA-huJ591}$ • $^{225}\text{Ac-DOTA-huJ591}$

圖五十一、單株抗體 J591 的臨床試驗發展歷程分別結合不同診斷性與治療性放射性核種進行動物臨床前試驗與人體臨床試驗。

放射性標誌抗體在臨床應用上，輻射效應造成的安全性事法規單位首重的議題，再加上 Lu-177-PSMA-617 亦已進入臨床試驗(圖五十二)，因此阿爾法射源(Ac-225-J591)(圖五十三)與貝他射源(Lu-177)造成的輻射吸收劑量，再加上自 Lu-177-PSMA-617 亦進入臨床試驗後，亦有 Lu-177-J591 與 Lu-177-PSMA-617 的療效與輻射吸收劑量的研究(圖五十四)。由 Shankar Vallabhajosula 教授的報告顯示，Ac-225-J591 造成的肝、腎與骨髓的輻射吸收劑量比起 Lu-177-J-591 有 100 倍以上，而 Lu-177-PSMA-617 對的肝、腎與骨髓的輻射吸收劑量最低(圖五十五)。Weill Cornell Medicine 的 Lu-177-PSMA-617、Lu-177-J591 安全性臨床試驗結果顯示，Lu-177-PSMA-617 安全性較佳(圖五十六)。



圖五十二、單株抗體 Lu-177-J591 進行之臨床試驗結果顯示，其藥物具有顯著的標靶性與治療成效。



圖五十三、單株抗體 Ac-225-J591 進行之臨床試驗結果顯示，在 Lu-177-J591 進行治療復發後，治療無效的病人，再以其 Ac-225-J591 藥物治療，具有顯著的標靶性與治療成效。

Radiation Dosimetry: β vs. α Particles

Organ	Radiation Dosimetry (mGy/MBq)		
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	¹⁷⁷ Lu-J591 mAb	²²⁵ Ac-J591 mAb*
Lacrimal glands	2.82		
Salivary glands	1.41		
Parotid glands	1.17		
Kidney	0.88	1.41	382
Liver	0.28	2.1	591
Bone marrow	0.034	0.32	66
Total body	0.063	0.19	

* Ac-225, RBE = 5

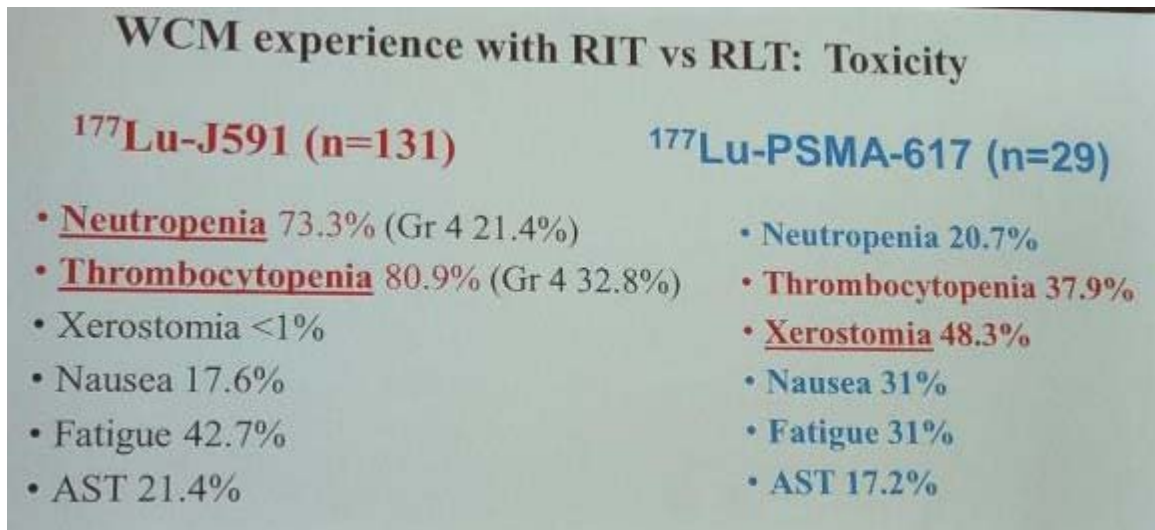
圖五十四、¹⁷⁷Lu-PSMA-617、¹⁷⁷Lu-J591 及 ²²⁵Ac-J591 的輻射吸收劑量比較

Radiation Dosimetry: Peptide vs. Antibody

	Max Gy	Lu-PSMA-617	Lu-J591 mAB
	Limits	8 GBq Dose	5.92 GBq Dose
Lacrimal glands	40	22.56	
Salivary glands	20	11.28	
Parotid glands	30	9.36	
Kidney	23	7.04	8.35
Nasal mucus membr	37	3.36	
Liver	32	2.24	12.43
Bone marrow	2	0.272	1.89
Total body	2	0.504	1.12

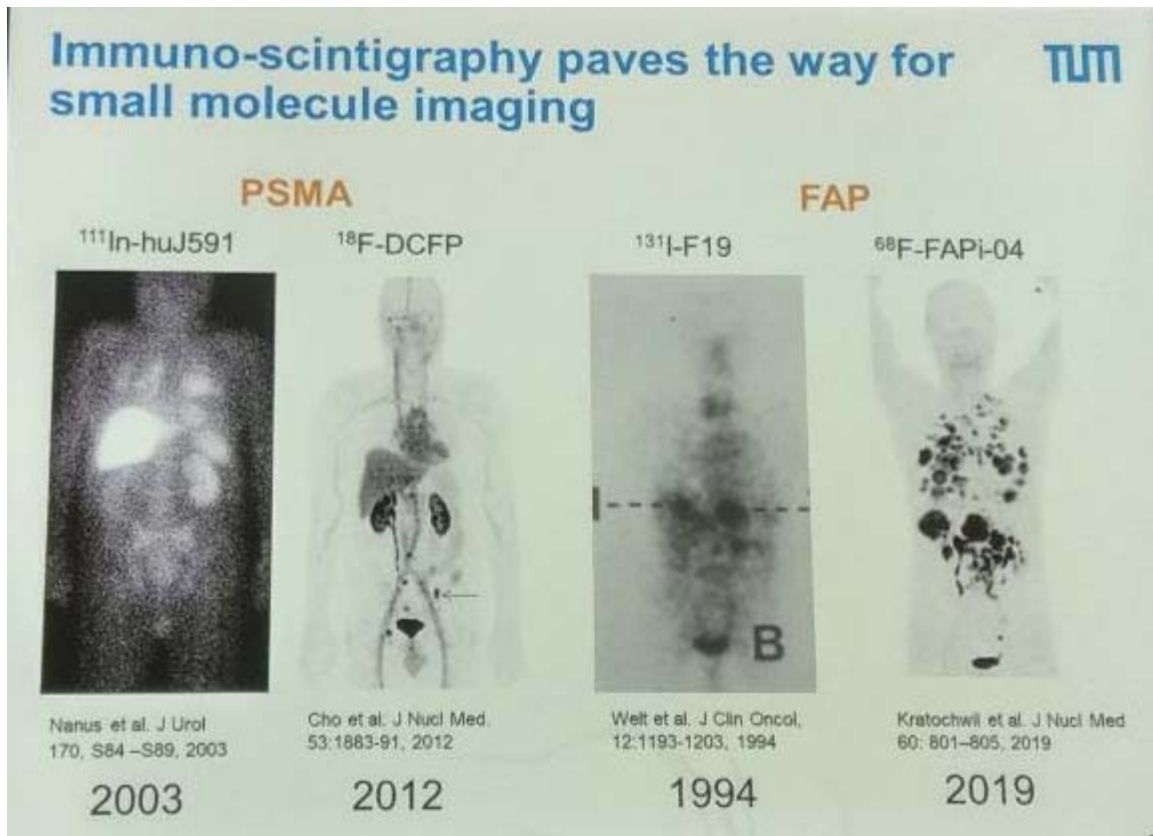
Patient dosimetry estimated for BSA = 2 m²
¹⁷⁷Lu-PSMA-617: 4 GBq/m² x 2 = 8 GBq total dose (2 doses given 2 weeks apart)
¹⁷⁷Lu-J591 = 2.92 GBq/m² = 5.92 GBq (2 doses given 2 weeks apart)

圖五十五、¹⁷⁷Lu-PSMA-617、¹⁷⁷Lu-J591 的輻射吸收劑量比較



圖五十六、Weill Cornell Medicine 的 Lu-177-PSMA-617、Lu-177-J591 安全性臨床試驗結果顯示，Lu-177-PSMA-617 安全性較佳

整體而言，放射性標記抗體在臨床應用上仍有許多挑戰，抗體生物半衰期長，因此在使用於治療時，輻射吸收劑量亦較胜肽藥物為較，就必須注意輻射吸收劑量對正常器官的影響；目前從藥物開發的角度，攝護腺癌的核醫診斷方式早期從抗體(In-111-huJ591 已發展為現今的 F-18-DCFP 或 Ga-68-PSMA，而另外許多癌症的診斷方式，亦已由早期的抗體(I-131-F19) 發展為現今的 F-18-FAPI-04，顯現藥物開發更著重於精確標靶，低器官背景的趨勢(圖五十七)。



圖五十七、攝護腺癌的核醫診斷方式早期從抗體(In-111-huJ591 已發展為現今的 F-18-DCFP，而另外許多癌症的診斷方式，亦已由早期的抗體(I-131-F19) 發展為現今的 F-18-FAPI-04。

根據台灣泌尿科醫學會統計台灣每年有 5,000 名攝護腺癌新病人，診斷時的平均年齡為 74 歲，每年約有 1,200 人死於攝護腺癌；攝護腺癌病人在使用賀爾蒙療法、去勢療法、放療及化療等治療方式皆使用無效的情況下， Lu-177-PSMA 核醫藥物進行治療即為患者可考慮之治療方式，在接受治療後，根據德國 Baum 教授的研究，患者的平均存活期從 9 個月延長到 36 個月，且幾乎無副作用的發生，表示其治療確實有顯著之成效。由於德國的醫院是以恩慈療法(Compassionate Use)的型式來進行攝護腺癌蛋白靶向性放射配體治療，在相關臨床試驗與病人的治療上，臨床醫師與團隊有其決定權，臨床試驗由醫師提出治療計畫交付院內倫理審查委員會通過，在經過地方政府醫政機關審查核准後再執行治療計畫，無須向該國衛生福利部申請許可，因此在許多新藥的開發上，德國的研究進展比許多國家快速；Lu-177-PSMA 核醫藥物現在仍在進行多國多中心第三期臨床試驗，執行攝護腺癌蛋白靶向性放射配體治療。在台灣，衛生福利部 2016 年公告修正《人體試驗管理辦法》，亦即外界所稱的「恩慈條款」，

針對癌末或嚴重失能患者，若國內尚無有效的藥物可治療，可以自費參與免疫細胞療法試驗治療，部分醫師認為，免疫細胞療法療效仍不明確，病人可審慎評估再決定是否參與，但對末期病人至少多一項選擇，然而對於核醫藥物核種放射治療，國內仍不適用於恩慈療法，臨床試驗仍須依法規準備相關試驗資料與臨床試驗計畫書向衛服部申請核准。**Lu-177-PSMA** 核醫藥物尚未開始使用，核研所正在開發此類藥物，以滿足醫界與病人的殷切期盼，目前國內病患若有需要與經費許可，在醫師的推薦之下，可是自費前往德國、或新加坡接受治療，德國收費約一次 10,000 歐元，此一現象亦代表國內確實有開發 **PRLT** 療程的需求。

建 議 事 項

- (一) 核醫診療藥物開發之診斷及核種治療應用有許多選擇，如貝他核種及阿爾伐核種，核研所發展精準腫瘤 (Precision Oncology)藥物可選用 In-111 或 Ga-68 診斷核種、搭配 Lu-177 治療核種，進行放射性核種診療藥物開發。
- (二) 胜肽藥物合成較蛋白藥物方便及迅速，同時具專一性、特異性及選擇性，可用於發展成標靶藥物對抗腫瘤，核研所發展胜肽結合診斷或治療放射性核種成診療核醫藥物，具有發展潛力有利於精準腫瘤個人化醫療時代的市場需求。
- (三) 加強與國外著名核醫藥物研發單位合作：建議多與國際核醫藥物公司與醫院討論交流，掌握國際新核醫藥物發展趨勢與機會。
- (四) 建議核研所持續派有經驗之研究人員參加此類國際研討會，與國際各種領域學者對談討論。

五、附 錄

(一) 「精準腫瘤診療技術發展過去與未來」國際研討會議程

THURSDAY, DECEMBER 12, 2019

16:30 - 18:00 Registration at Zentralklinik Bad Berka

FRIDAY, DECEMBER 13, 2019

08:00 - 17:00 Registration at Zentralklinik Bad Berka

09:00 - 10:15 Opening Ceremony at Zentralklinik Bad Berka (Auditorium Station 33)

- /// Welcome
Richard P. Baum (Bad Berka, Germany)
- Opening Remarks**
 - /// Representatives of Rhön-Klinikum AG / Zentralklinik Bad Berka
Bernd Griewing, Bad Neustadt (Germany) / Merten Hommann, Bad Berka (Germany)
 - /// International Atomic Energy Agency (IAEA)
Francesco Giammarile, Vienna (Austria)
 - /// World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH)
Irene Virgolini, Vienna (Austria)
 - /// Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)
Hossein Jadvar, Los Angeles (USA)
 - /// European Association of Nuclear Medicine (EANM)
Ignasi Carrio, Barcelona (Spain)
 - /// Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ)
Axel Klaphake, Bonn (Germany)
 - /// International Centers for Precision Oncology (ICPO)
Oliver Buck (Introduction of International Centers for Precision Oncology) Bayerisch Gmain (Germany)

Thursday
December 12, 2019

Friday
December 13, 2019

SCIENTIFIC PROGRAMME

Opening Lecture

Richard P. Baum (Bad Berka, Germany)

ON THE HISTORY OF THERANOSTICS - FROM PAUL EHRLICH
TO PRECISION ONCOLOGY

10:15 - 12:45

Session I

Chairpersons: Jean-François Chatal (Nantes, France)

Hans Jürgen Biersack (Bonn, Germany)

GOETHE'S GENOMIC REFLECTIONS ON BAUM - GRAU IST
ALLE THEORIE

Irvin Modlin (New Haven, USA)

FROM ANTIBODIES TO ANTIBODIES IS THERE A FUTURE
FOR RADIOIMMUNOTHERAPY?

Steven Larson (New York, USA)

MAGIC BULLETS FLY AGAIN - THE REVIVAL OF
IMMUNOSCINTIGRAPHY AND RADIOIMMUNOTHERAPY

Wolfgang Weber (Munich, Germany)

FAPI: A NEW ONCOLOGICAL IMAGING PROBE

Frederik Giesel (Heidelberg, Germany)

Chairpersons: Patricia Isabel Bernal Trujillo (Bogota, Columbia)

Matthias Tiber (Munich, Germany)

FROM TARGET TO BAD BERKA - OR WHY 3BP SHOULD
REALLY BE 5BP

Christiane Smerling (Berlin, Germany)

MOLECULAR DIAGNOSTICS IN VITRO AND IN VIVO: TARGET
SHIFT FROM TUMOR TO STROMA

Ralph Wirtz (Cologne, Germany)

MOLECULAR RADIOTHERAPY: OVERCOMING RESISTANCE

Johannes Czernin (Los Angeles, USA)

12:45 - 13:45

Lunch, Visit of Trade Exhibition

Friday
December 13, 2019

SCIENTIFIC PROGRAMME

13:45 – 15:45

Session II

Chairpersons: Klaus Kopka (Dresden, Germany)

Vasco Kramer (Santiago de Chile, Chile)

THE TIMES THEY ARE A – CHANGIN: RADIOMETAL THERANOSTICS FROM ^{86}Y / ^{90}Y TO ^{68}Ga / ^{177}Lu AND BEYOND
Frank Rösch (Mainz, Germany)

THE BRIDGE FROM RADIOCHEMISTRY OF THE LANTHANIDES TO ^{225}Ac
Gerd Beyer (Geneve, Switzerland)

HIGH-PERFORMANCE RADIOPHARMACY – THE BASE FOR PRECISION ONCOLOGY
Dirk Müller (Bad Berka, Germany)

Chairpersons: Jae Min Jeong (Seoul, South Korea)

Nicholas Philip van der Meulen (Villigen, Switzerland)

TERBIUM “SISTERS”: MORE THAN JUST A “SWISS ARMY KNIFE”
Cristina Müller (Villigen, Switzerland)

THERANOSTIC RADIONUCLIDES AND HOW TO PRODUCE THEM
Andreas Türler (Berne, Switzerland)

CONTRIBUTION OF NUCLEAR MEDICINE IN EARLY BREAST CANCER: FROM SENTINEL NODE TO ^{90}Y -BIOTIN RADIOTHERAPY
Giovanni Paganelli (Meldola, Italy)

15:45 – 16:15

Coffee/Tea, Visit of Trade Exhibition

Friday
December 13, 2019

16:15 - 17:30

Session III

*Chairpersons: Markus Luster (Marburg, Germany)
Partha Choudhary (Delhi, India)*

/// **FES IN THERANOSTICS OF RECURRENT BREAST CANCER**
Jean-Noël Talbot (Paris, France)

/// **PSMA TARGETED THERAPY WITH RADIOLABELED
ANTIBODIES: CORNELL EXPERIENCE**
Shankar Vallabhajosula (New York, USA)

*Chairpersons: Hossein Jadvar (Los Angeles, USA)
Madhukar Thakur (Philadelphia, USA)*

/// **THE PSMA STORY - FROM THE SHADOWS TO STORM
URO-ONCOLOGY**
Martin Pomper (Baltimore, USA)

/// **²²⁵Ac PSMA IN METASTATIC PROSTATE CANCER WITHOUT
PREVIOUS CHEMOTHERAPY**
Mike Sathekge (Pretoria, South Africa)

SATURDAY, DECEMBER 14, 2019

08:00 - 10:30

Session IV

Chairpersons: Kjell Öberg (Uppsala, Sweden)
Edward Wolin (New York, USA)
Kalevi Kairemo Helsinki (Finland)

COMBINING SURGERY WITH PEPTIDE RECEPTOR
RADIONUCLIDE THERAPY - A STEP FORWARD IN
TREATMENT OF ADVANCED NEUROENDOCRINE TUMORS
Andrea Frilling (London, UK)

INSPIRED BY....
Daniel Kämmerer (Bad Berka, Germany)

MODE OF ACTION OF PRRT WITH ¹⁷⁷LI-DOTATOC -
EMPHASIS ON THE IMMUNOLOGICAL ASPECTS
Cees van Echteld (Dresden Germany)

THERANOSTIC RADIOPEPTIDES IN NUCLEAR ONCOLOGY:
DESIGN, PRECLINICAL SCREENING AND CLINICAL
TRANSLATION
Theodosia Maina-Nock (Athens, Greece)

Chairpersons: Frans Corstens (Nijmegen, The Netherlands)
Dieter Hörsch (Bad Berka, Germany)
Ken Herrmann (Essen, Germany)

SOMATOSTATIN RECEPTOR EXPRESSION DETECTED BY
IMMUNOHISTOCHEMISTRY
Günter Klöppel (Munich, Germany)

OPTIMIZING TARGETED TUMOR THERAPY IN THE CONTEXT
OF TME AND MOLECULAR BACKGROUND - THERANOSTICAL
ONCOLOGY AT ITS BEST
Patricia Grabowski (Berlin, Germany)

THE LUGENIUM TRIPTYCH: ODE TO A THERANOSTICS
TRANSCRIPTOME
Lisa Bodei (New York, USA)

Saturday
December 14, 2019

SCIENTIFIC PROGRAMME

10:30 - 11:00 Coffee/Tea, Visit of Trade Exhibition

11:00 - 13:30

Session V

Chairpersons: Helmut Mäcke (Freiburg, Germany)
Hakim Bouterfa (Würzburg, Germany)
Chen Liu (Beijing, China)

/// MILESTONES OF THERAPIES IN NEN
Marianne Pavel (Erlangen, Germany)

/// THERANOSTICS WITH SOMATOSTATIN RECEPTOR
ANTAGONISTS
Damian Wild (Basel, Switzerland)

/// REAL WORLD DATA FROM THERANOSTIC CLINICAL CENTRES
OF EXCELLENCE DEFINE ACHIEVABLE ONCOLOGY PRACTICE
OUTCOMES WORLDWIDE
J. Harvey Turner (Perth, Australia)

/// PRECISION ONCOLOGY: CHALLENGING THE CLASSICAL
STATISTICAL EVIDENCE-BASED MEDICINE
Vikas Prasad (Ulm, Germany)

Chairpersons: John Duscumbe (Cambridge, UK)
Seigo Kinuya (Kanazawa, Japan)
Michael Kreißl (Magdeburg, Germany)

/// DOSIMETRY AND RADIOBIOLOGY IN PRRT:
WHERE ARE WE TODAY
Marta Cremonesi (Milano, Italy)

/// LU-177 DOSIMETRY - THE BAD BERKA EXPERIENCE
Christiane Schuchardt (Bad Berka)

/// PRECISION THERANOSTICS... "TO D OR NOT TO D"
Richard Wahl (St. Louis, USA)

13:30 - 14:30 Lunch, Visit of Trade Exhibition

Saturday
December 14, 2019

SCIENTIFIC PROGRAMME

14:30 – 16:30

Session VI

Chairpersons: John Prior (Lausanne, Switzerland)

Zhi Yang (Beijing, China)

Horacio Amaral (Santiago de Chile, Chile)

/// SEEING IS BELIEVING: TOTAL-BODY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

Simon Cherry (Davis, USA)

/// PURPOSE-BUILT MEDICAL AI PLATFORM LIGHTING THE WAY TO INTELLIGENCE BASED PRECISION MEDICINE

Anthony Chang (Grand Rapids, USA)

Chairpersons: Manfred Fischer (Kassel, Germany)

Markus Essler (Bonn, Germany)

Klemens Scheidhauer (Munich, Germany)

/// PRRT OF NEN: SAFETY, SURVIVAL, AND OUTCOME PREDICTORS IN A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH HIGH GRADE, OTHER SSTR EXPRESSING TUMORS AND RARE CONDITIONS

Jingjing Zhang (Philadelphia, USA)

/// PSMA RADIOLIGAND THERAPY (PRLT) - IS THE EARLIER, THE BETTER?

Harshad Kulkarni (Bad Berka, Germany)

/// INTRA-ARTERIAL PRRT OF SSTR-POSITIVE LIVER METASTASES - THE BAD BERKA EXPERIENCE

Avirai Singh (Bad Berka, Germany)

/// RANDOM WALK IN NUCLEAR MEDICINE - HOW A CHANCE MEETING CHANGED THE COURSE OF NET PATIENT CARE IN THE U.S.

Josh Mailman (San Francisco, USA)

Salisbury
December 16, 2019

16:30

Closing Remarks