

# 2018年世界核醫生物大會

(WFNMB2018 ; 12th Congress of the World Federation of  
Nuclear Medicine and Biology)

核醫部主治醫師 張智勇

核醫部部主任 黃文盛

-因字數篇幅，上篇請參見學訊電子報第51期-

## 核醫心臟造影

這次WFNMB2018特別邀請美國核醫心臟學會參加，在心臟學領域方面，雖然不像核醫癌症及腦部造影領域一樣一直有新的核醫藥物上市，但從投稿數量及比例來看，發展的不錯。這次會議中討論的議題包括動脈粥狀硬化、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、及心衰竭等疾病、cardiac amyloidosis，和myocarditis等等。Cardiac amyloidosis在臺灣是相對少見的疾病，因為我們心臟科的電燒技術獨步國內外，也會碰到少數cardiac amyloidosis的病人合併難治型心律不整，核醫可用Tc-99m MDP、Tc-99m PYP、C-11 Pib、F-18 Florbetaben偵測amyloidosis在心臟沉積的情形、再用F-18 FDG正子造影看看心肌是否有發炎，合併電生理檢查判讀來決定那裡是最合適的再次電燒下針處，amyloidosis和發炎都是一種跨多層面可能影響多器官的疾病，核醫全身性的造影也可偵測病人身上還有何處(如神經系統)有發炎或amyloid的沉積。

心臟衰竭也是一個高致死率高盛行率的心臟疾病，我們將於今年提出心衰竭病人 I-123 MIBG 造影計劃，這個藥物是以 I-123 核種標記的交感神經遞質核醫造影藥物，國外多項臨床研究與經驗已證實 I-123 MIBG 心臟檢查能夠應用於評估多項心臟疾病，例如：慢性心衰(chronic heart failure)、心肌缺血(myocardial ischemia)與糖尿病(diabetics)等疾病所導致的交感神經支配異常(cardiac innervation abnormality)，2010年JACC發表I-123 MIBG造影得到的數據和心衰竭病人的預後高度相關，後續國外相關研究證實

123I-MIBG 心臟 SPECT 檢查與傳統核醫心肌灌注 SPECT 檢查結合，可以經由分析神經支配/灌注不一致區域(innervations/perfusion mismatched area)，進一步預測患者罹患心律不整的風險，同時還能夠有效預測因心律不整與心室顫動(ventricular fibrillation)可能導致的心因猝死；這個藥物在美國是由 GE 公司主推，並在 2013 年三月獲得 FDA 通過 I-123-MIBG 可應用於心衰竭疾病之診斷，GE 公司和耶魯大學劉義華教授續推臨床應用研究，已完成 I-123 MIBG 人體正常值的建立，並利用學會研討會介紹產品之研究成果，吸引更多臨床醫師興趣。心臟學影像領域顯示相關技術正快速發展，分子影像也影響了我們觀察疾病的角度，並超越傳統器官界線的發展，我們也將在明後年引進最新型的 digital CZT SPECT，未來以分子路徑為基礎的造影及治療方式將持續發展。

這次大會講座特別邀請從事冠心病正子影像定量分析的 Sharmila Dorbala 教授主講 Coronary Flow Reserve and Perfusion Imaging，由於正子可作心臟血流的絕對定量，利用壓力態及休息態正子心肌血流量做出的心肌血流儲備值，除了可量化評估心肌是否有缺血、是否有二條冠狀動脈以上的阻塞、也可量化評估糖尿病、高血脂、高血壓、代謝症候群對心肌血流的影響，所以深受心臟醫學專家學者所敬重，與會專家也特別提到，心肌血流儲備值下降的原因很多，動物實驗多把專注在冠狀動脈阻塞的影響，而臨床病人常伴有糖尿病、高血脂、高血壓、代謝症候群、家族史、抽煙等問題，都會影響心肌血流儲備的數值，這也是判讀臨床病人心肌血流儲備數值常忽略的問題。

## PET/MR

本次大會有關 PET/MR 的議題有在小兒疾病的應用(lymphoma, sarcoma, soft tissue tumor, neuroblastoma, seizure)，在本院的病例以癲癇最為常見。它分 cortical dysplasia 及 tuberous sclerosis，後者 95%為多發性，利用 PET 可較精準偵測多發病灶，使用在幼兒及年輕的癲癇病人上，更可體現 PET/MR 的優勢(病人方便，

輻射減少，腦部灰白質及對位更好)。

在退化性腦病變方面雖有PET/MR的幫助，診斷阿滋海默病還是最大的挑戰，長庚醫院及德國萊茨堡大學團隊利用正子影像，病人注射後0-10分鐘進行第一次造影，主要先觀察腦血液灌注反映腦神經受損狀況，第二次造影則在90-100分鐘，主要是看amyloid的表現情況，可增加失智症的診斷力。 $\beta$ -amyloid造影能偵測腦部及身體內 $\beta$ -amyloid的沉積，但無法用來直接診斷阿茲海默病，最新的研究已將新藥開發的重點放在tau imaging上。

## 免疫治療

這次大會特別安排Rodney Hick教授演講The Role of Molecular Imaging in Monitoring Immunotherapy is “To Be Confirmed”，免疫療法(immunotherapy)是近年來醫界最熱門的題目，此療法利用自身免疫系統，辨識攻擊腫瘤細胞。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，但我們如何用正子造影來區別哪些病人的癌症適合用免疫治療，免疫治療對哪些病人的癌症無效，若能在治療前就知道，可避免藥物和經費的誤投；病人接受免疫治療之後的療效如何，或是免疫治療有沒有引發嚴重的身體發炎反應，也可以用正子造影來偵測。

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，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，目前也開始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，而這類的研究截至目前還未進入臨床使用。

## 本院發表情形

本次大會黃文盛主任受大會邀請以 "New Drug & Imaging processing Development and Nuclear Medicine: VGHTPE/NYMU Translational Imaging Center" 為題，在 "Nuclear Medicine and New Drug Development" 場次作專題報告，報告臺北榮總及陽明大學在核醫新藥開發及臨床實驗的現況，臺北榮總是全國唯一也是世界上少數可以進行硼中子捕獲治療的醫療院所，初期以治療難治型頭頸癌復發患者為主，目前收療的的患者擴展到腦癌及其他地方難治型上皮細胞癌復發病人，臨床醫師很難以用傳統的手術治療、放射治療、及化學治療控制這些患者的癌症，硼中子捕獲治療目前是本院很重要的恩慈治療，也是病人的的最後一線機會，我們也把影像分割應用在腦部腫瘤F-18 BPA PET 的紋理分析上，F-18 BPA PET屬核醫功能影像，需要模擬複雜的生理及癌症病理現像，並同時處理大量數據，人工智慧軟體分析是未來趨勢，也可驗證F-18 BPA PET與硼中子治療(BNCT)相關性，本次大會除了和日本大阪大學Jun Hatazawa教授交換心得之外，也和當地澳洲的專家有許多交流，因為澳洲ANSTRO有一座高效率的核子反應爐(OPAL)可生產大量的中子射束用來做硼中子治療，澳洲當地也有許多華裔及亞裔人口，這些人的頭頸癌罹患比例不低，也是發展硼中子治療的好契機。

在海報展示方面，排定有三場與作者會見的壁報會議，分別在4月21-23日下午13:00-14:00時段；本次核醫部奉核參加WFNMB2018，張貼論文題目為：" Effects of metformin on F-18FDG uptake in type 2 diabetic patients" 及 "Simplified quantitative cardiac perfusion PET imaging using N-13 ammonia: compare with compartment model analysis to facilitate clinical use"，分別被安排在第一時段和第二時段，將我們研究團隊在正子及心臟研發成果向國際社會介紹，並參加相關主題課程，作為提昇本團隊未來研發方向及可行性參考。日本京都大學發現metformin可作用在GUT-2而非GUT-1，且以小腸為主，黃文盛研究團隊進一步針對做正子檢查的糖尿病病人服用metformin有無，分析其肝臟攝取及腦部攝取，發現

metformin會增加病人肝臟及肌肉對FDG的攝取，同時降低大腦灰質對FDG的攝取，這對判讀臨床病人的影像很有幫忙，故此的壁報被安排在” Nuclear Medicine Innovation” section。

## 會場展示區 會場展示區

參與展示廠商約有百餘家，提供了一站式最新分子影像設備，產品和面對面服務機會。主要涵蓋臨床用醫療儀器、藥物、迴旋加速器、輻射劑量偵測器(dose calibrators) 和屏蔽、放射性同位素、發生器及自動合成盒等。GE、Siemens 及 Philips 等醫療儀器大廠仍為主要展示者，而 Bruker, Mediso 及 MILabs 等公司皆在會場展示其動物用 PET、SPECT、CT、MR 等造影儀器。然筆者因院內可能引進 digital PET/CT，也前去了解各家廠商最新的技術，廠家也提供場地設計及配置圖供參考，上海的富信醫療是今年的鑽石贊助商，他們推出全身型的 PET/CT，可一次完成全身造影，大幅縮短造影時間。至於 GE 的第二代雙頭氏 CZT 造影儀的革新部分是晶體增厚 50%，以增加敏感度，可做全身的單光子電腦斷層造影。

總結今年年會主軸，是強調分子診療劑(molecular theranostics)的發展與應用潛力，目前在前列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，特別是在對抗轉移性攝護腺癌方面，利用影像作輻射劑量分析，以引指後續的標靶放射核種治療已有突破性的進度，澳洲及歐美都在進行第三期臨床試驗，今年年會在癌症的領域中可知道標靶診療藥物已是未來發展趨勢，其中利用 Ga-68/ Lu-177-DOTATATE 診斷與治療藥物來治療神經內分泌癌，是 FDA 核准的第一個藥物，而未來十年預計是 Ga-68/Lu-177 PSMA 用於診療男性攝護腺癌的黃金時代。也因分子診療藥物概念配合研究人員開發的標靶藥物，使核醫分子影像及 theranostic 成為主流。

### 三、心得

1. 在核醫診療方面：結合Ga-68/Lu-177的胜肽受體核種治療 (peptide receptor radionuclide therapy; PRRT)在神經內分泌腫瘤以及前列腺特異膜性抗原(prostate specific membrane antigen; PSMA)進行前列腺癌的診療應用(造影及治療)持續深化，也再次強調今年的重點：theranostics，近期在放射製藥上的革新以及前列腺癌治療都有很大的進步，特別是晚期病人的醫療處置，可藉PET/CT或PET/MRI診斷，然後依診斷結果予以治療性核種的治療方式達到theranostics的目的，醫師能對腫瘤的身體分布提供較好定位，再給予有效卻少副作用的核種治療。
2. 在核醫製藥方面：近年核醫發展相當依賴新核醫藥物的研究和開發，這部分需專業藥師及放射化學專家參與，以澳洲最著名的Peter Mac Cancer Centre醫院為例，核醫部有位高專業的放射化學藥師主導所有核醫新藥開發，以因應臨床疾病的需求，也和鄰近墨爾本大學有緊密合作以轉譯核醫新製劑至臨床；但這方面在國內需突破法規限制及提升專業福利，若能增加誘因及鼓勵吸引具備藥學及放射化學專業的人員發揮所長，將有助於核醫開發新的臨床檢查項目，研究方面也更具有動能。
3. 本次大會德國重要專家Richard Baum來自前東德的一家地區醫院，位在一個偏僻小鎮(Zentralklinik Bad Berka)，總人口僅7,000多人，該院原由慢性精神療養院改制而成，但因為Richard Baum在前列腺核種治療的領域累積許多成功案例，目前已吸引上千位各國前列腺癌患者前往檢查及治療；加州洛杉磯分校(UCLA)也已建置類似診療系統，成立診療中心(theranostics center)，結合泌尿、腫瘤、內分泌及核醫科專家，發展個人化醫療。
4. 相較2009年澳洲主辦紐澳核醫年會，本次規模更大，超過2000人參與大會活動，開放會議中心1/2空間，反映出澳洲在過去10年核醫有長足的進步；2009年時澳洲核醫是追隨歐美先進國家，本次大會澳洲在核醫診療(theranostic)領域的成果已超越美國，與歐洲同步，尤其是在攝護腺的同位素造影及治療方面的成就，感受到澳洲政府在這方面的重視與支持，同時也歸功於澳洲對於同

位素治療及診斷的管理法令和歐盟相似，澳洲有Clinical Trails Notification (CTN) Scheme機制，各醫學中心若要使用未經核准的藥物治療病人，只要通報 Therapeutic Goods Administration (TGA): Human Research Ethics Committee (HREC) 即可，而該單位並不負責實質審查；而是以當責醫學中心的 IRB 審查結果為準，若通過當責醫學中心的IRB審查，就可開始進行臨床研究。

5. 這次大會多次提到多中心甚至多國的雙盲臨床研究的重要性，很多核醫治療及診斷藥物都是經由多中心、多國臨床實驗結果發表在重要的醫學期刊上，獲得歐美藥物主管機關的重視並審查其研究結果，之後順利上市服務病人，這類多國、多中心研究對精進治療程序和臨床多專科團隊合作也十分重要；澳洲目前已有實際運作多中心臨床實驗的機制，他們發現劑量校正儀以及造影設備的校正在多中心臨床試驗很重要，尤其是對短半衰期的同位素如Ga-68影響很大，而澳洲十家醫學中心參與臨床研究的患者資料都有各醫院及中央專責醫院的二位醫師一起判讀，如果判讀結果不同也有相關的討論機制，若還是無法決定，則由當地醫院醫師的判讀結果為主，所以相繼都有亮眼的科學論文及產品問世。這次我們除參加大會活動外，也和台大醫院核醫同仁參訪利物浦醫院(Liverpool Hospital)及澳洲國家癌症中心(Peter Mac Cancer Centre)，雙方對雙邊合作已有初步共識，若核醫藥品及處置方法能有一致性的標準化流程，將有利於後續院際及國際研究計畫的合作。

#### 四、建議事項

1. 符合精準醫學概念的核醫診療學(theronostics)已為醫界趨勢，以neuroendocrine tumor及prostate cancer PMSA診療為例，結合臨床多科部、多領域團隊，配合新造影製劑與PET/MR運作，可協助臨床解決棘手的診斷不確定與治療阻抗性問題，建議仿效UCLA設置跨科部臨床團隊，並引進相關技術。Ga-68核藥有其臨床

優勢如：Ga-68為滋生器所產，理化性佳、易標誌等，目前已成為國際分子影像的研究熱點，由於Ga-68滋生器動輒上百萬，用不完一年即報廢，為推動Ga-68標記PET顯像劑在國內臨床研發及應用，建議國內核醫及迴旋加速器兩學會請示衛福部，讓Ga-68滋生器能在不同醫院分時使用，讓國內早日獲得臨床使用，林口長庚與臺大曾進口Ga-68滋生器，目前全球缺貨。

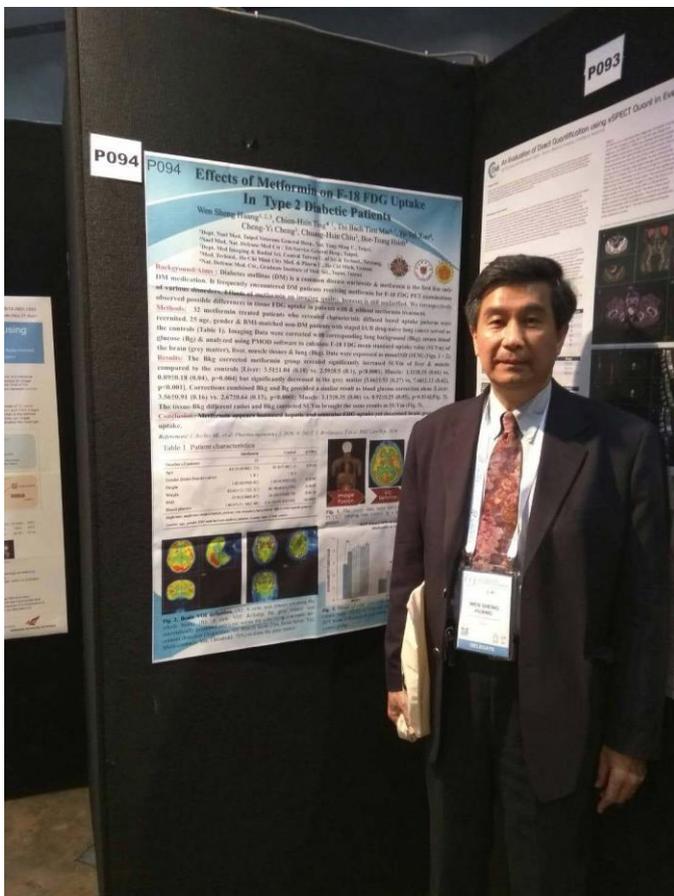
2. 澳洲及德國境內無核電廠，但卻在核藥發展上蓬勃發展成為核醫科技大國，國內相關技術不差，會建議核研所或藥廠積極引進或開發及技轉本土性且具競爭性藥物，供應國內甚至鄰近國家。
3. 國際會議是與外國學者交流與合作的機會點，藉由面對面的討論，搭配當地醫學中心的參訪活動，可加強跨國、跨領域合作關係的建立，藉由多中心臨床研究及引進國外藥物開發的經驗，能有效提供新醫療技術於病人服務(內容詳見出國心得報告書)。本部建議與雪梨利物浦醫院(Liverpool Hospital)有進一步相關合作規劃。

## 五、附錄



◀2018世界核醫生物大會會場：Melbourne, Australia 澳洲墨爾本會展中心，大會針對不同主題，共安排15場在全體參加演講(plenary session)時段。

展場區參與展示廠商約有百餘家，由上海富信醫療贊助開場安排舞獅表演，展示內容涵蓋臨床及基礎醫療儀器、藥物、迴旋加速器、輻射劑量偵測器(dose calibrators) 和屏蔽、放射性同位素、發生器及自動合成盒等廠商。提供了一站式最新分子影像設備，產品展示和面對面服務機會。▶



◀“職與壁報論文” Effects of metformin on F-18FDG uptake in type 2 diabetic patients “合影。



參觀多家(Bruker, GE, 及Philips等)公司在會場展示的最新動物用PET、SPECT、CT、MR 等造影儀器，數位化PET/CT是未來趨勢，提供更低輻射劑量、更精準與快速的臨床服務。