

行政院原子能委員會  
委託研究計畫研究報告

治療用核醫藥物臨床試驗規劃  
Design for the clinical trial of therapeutic radiopharmaceuticals

計畫編號：1022001INER053

受委託機關(構)：台大醫院

計畫主持人：陳健弘

聯絡電話：02-23123456 ext. 65923

E-mail address：chenhcc@ntuh.gov.tw

核研所聯絡人員：郭裕民

報告日期：2013 年 11 月 29 日

目錄.....	I
中文摘要.....	1
英文摘要.....	3
壹、計畫緣起與目的 .....	5
一、肝癌在台灣的重要性.....	5
二、肝癌治療總論.....	5
三、肝癌現行治療的瓶頸.....	7
四、經肝動脈放射線栓塞治療.....	8
五、銻 188.....	10
貳、研究方法與過程 .....	12
一、採用之方法與原因.....	12
二、小組成員 .....	12
三、研究方法 .....	13
四、研究過程 .....	13
參、主要發現與結論 .....	15
一、策略方面 .....	16
(一) 戰場部分 .....	16
(二) 敵人部分 .....	16
(三) 武器部分 .....	17
二、技術層面 .....	17
三、安全性 .....	17
四、國內外的研究及應用現況.....	17
五、建議補強的動物實驗 .....	19
六、與其他研究及學術單位的協調與合作.....	20
七、執行第一期臨床試驗建議事項 .....	20
八、結論.....	21
肆、參考文獻 .....	22

## 中文摘要

根據衛生署統計，台灣地區每年增加的肝細胞癌病人有九千多名，每年因肝細胞癌而死亡的約有八千人，可見肝細胞癌對台灣民眾的重要性以及健康的殺傷力。肝癌治療方式分為很多種，亞洲地區對肝癌的治療主要是以外科開刀為主。根據衛生署的統計，所有肝癌的病人之中，能夠手術切除的大約是四分之一而已。對於不能手術切除或者做電燒的肝癌病人，通常的治療選擇是栓塞治療，不過血管栓塞的效果有其限制，而且副作用相當大的治療。如果連栓塞都不適合做的話，那麼下一個治療方式就是使用標靶治療-蕾沙瓦。然而蕾沙瓦的治療效果仍然是有限。由上述的論述可知，肝癌的新的治療方式仍然是需要的。

最近有一個新的肝癌治療方式是鈮(Yttrium)90 的放射線治療，它主要是將放射性元素鈮 90 吸附到 30~35um 的微球體，將此微球體注入供應肝細胞癌的肝動脈分枝內，此吸附放射性元素鈮 90 的微球體會在肝腫瘤進行  $\beta$  射線照射。國際的文獻顯示，這種新型的經動脈放射線栓塞治療效果非常的好，然而這種治療最主要的缺點是價格太昂貴，由於技術是掌握在外國的手裡，台灣的肝癌病人要用這種方式治療常需要經過複雜的申請程序以及付出高額的代價。

原子能委員會核能研究所在幾年前使用放射線同位素銻 188 研發治療肝癌的新藥，在動物實驗初步證實有其療效。我們預測這將是一個非常有潛力的藥物，因此相當值得做第一期的臨床試驗。這是一個治療用核醫藥物臨床試驗規劃，我們已組成一個諮詢團隊。這個團隊由肝膽內科醫師、影醫部醫師、腫瘤部醫師以及核子醫學

部的醫師組成一個諮詢小組。諮詢小組已經與核研所開過三次會，由各個醫師提出有關臨床試驗的建議，然後再經由助理將資料彙整，會議記錄提供核研所做為藥物開發與臨床試驗設計之參考依據。我們已經彙整所有專家的意見，並將意見回饋給核研所，此將有助於核研所日後落實實際而且可執行的第一期臨床試驗。

## 英文摘要

In Taiwan, there were more than 9000 new cases of hepatocellular carcinoma (HCC) patients every year and around 8000 patients died of HCC every year. There are multiple modalities for the treatment of HCC. Among these modalities, resection, radiofrequency ablation and liver transplantation are listed as the curative treatment. Surgical resection is the treatment of choice in Asia-Pacific areas. Only around 1/4 of HCC patients in Taiwan could receive surgical resection or other curative treatment methods. Non-resectable HCCs are usually treated by either transarterial chemoembolization or target therapy. However, the therapeutic efficacy of these non-curative methods is unsatisfactory.

Transarterial radioembolization by using Yttrium 90 (Y90) is recently being recognized as one of the potential effective treatment for HCC. Accumulating evidences support its use in HCC. However, the main drawback is Y90 therapy is too expensive. In addition, the core technique of Y90 is the hands of foreign pharmaceutical companies. These factors form the barriers of accessibility of Y90 in Taiwan. Institute of Nuclear Energy Research (INER) in Atomic Energy Council (AEC) has developed <sup>188</sup>Re. In preclinical studies, it displayed therapeutic effect on the tumor growth of murine liver cancers. Given the encouraging results of preclinical efficacy and toxicity studies, further clinical trials should be investigated.

This is a proposal for the design of a phase I clinical trial of therapeutic radiopharmaceuticals. We have set up a consultation team, composed of experts from Internal Medicine, Interventional Radiologist, Nuclear Medicine, Oncology and Clinical Trials. We already three

session of meetings. These experts made relevant suggestions or recommendations to experts in INER. We have summarized the opinions of experts and report these opinions and comments to INER. We believe that these opinions could be of great help for INER to design phase I clinical trial of Re-188.

## 壹、計畫緣起與目的

### 一、肝癌在臺灣的重要性

根據衛生署統計，國人十大死因之首為癌症，而十大癌症死因的前兩名總有肝細胞癌(簡稱肝癌)上榜，以 2009 年的癌症登記資料顯示，肝癌占男性的十大癌症發生率中第一名，占女性的十大癌症發生率中第四名。造成肝細胞癌的原因，主要是 B 型肝炎及 C 型肝炎(1)，台灣地區每年增加的肝細胞癌病人有九千多名，每年因肝細胞癌而死亡的約有八千人，可見肝細胞癌對台灣民眾的重要性以及健康的殺傷力。

### 二、肝癌治療總論

肝癌治療方式分為很多種，如下圖。

## 肝癌的治療方法

### 根除性治療

手術切除  
局部治療  
酒精注射  
射頻燒灼  
肝臟移植

### 非根除性治療

血管栓塞  
標靶治療

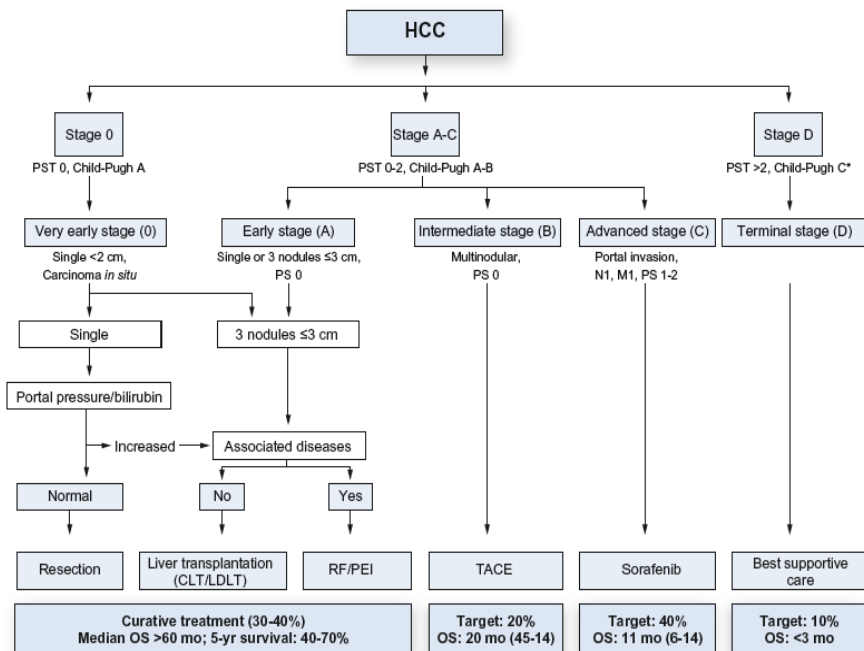
### 未確定療效

鈇90  
光子刀  
電腦刀  
螺旋刀  
(放射線治療)  
冷凍療法  
質子療法  
基因療法  
化學治療

在這眾多治療方式之中可以將肝癌治療分為三大類。第一類為「治癒性的治療」、第二類為「有療效但非治癒性治療」、第三是「療效尚待確定的治療」。治癒性的治療：主要包含手術治療、局部治療

(包含局部酒精注射以及無線電頻率燒灼術)、肝臟移植。有療效但非治癒性治療：一是「栓塞治療」，其次才是「標靶治療」。療效尚待確定的治療：如：放射線治療（像光子刀、電腦刀、螺旋刀等）、質子治療、冷凍療法等，雖然都可以看到病例系列報告，但是由於都沒有大規模的隨機分配臨床試驗來證實它的療效，所以仍被大部分的肝癌治療指引列為療效尚待確認的治療。對於肝癌的治療，首先必須考慮病人可不可以接受治癒性的治療，無法接受治癒性的治療才再往下一層的有療效但非治癒性治療中做選擇。不過對於肝癌的治療原則，東西方差別相當大。我們就拿美國及歐洲肝病醫學會與亞太肝病醫學會來做比較，在歐美地區，如果肝癌顆數只有一顆腫瘤而且沒有肝門靜脈高壓的情況下，才會採取開刀治療。對於栓塞的條件，限制也比亞洲地區嚴格。亞洲地區對肝癌的治療主要是以外科開刀為主。

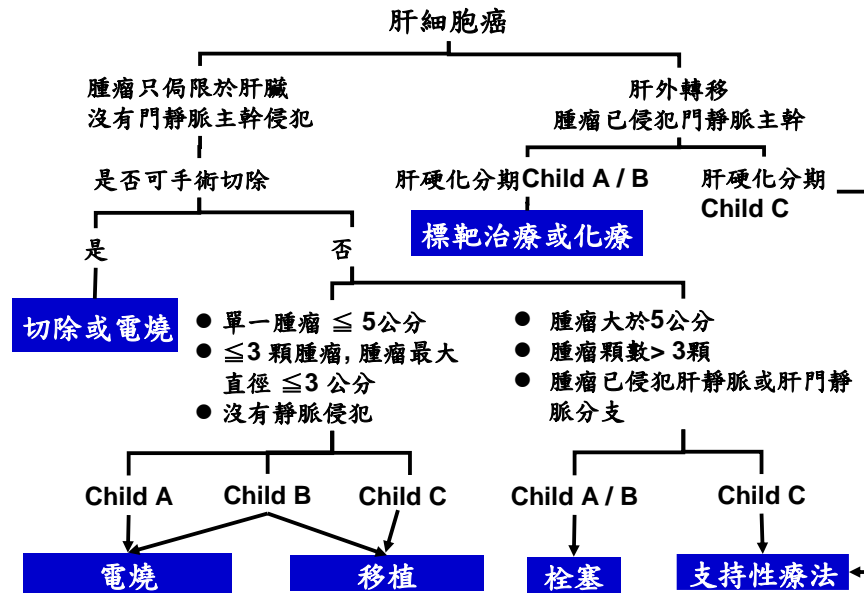
歐洲肝病醫學會治療指引(2)



JH 2012;56:908-943



## 肝癌的治療指引-亞太共識



### 三、肝癌現行治療的瓶頸

根據衛生署的統計，所有肝癌的病人之中，能夠手術切除的大約是四分之一而已，其餘的肝癌是屬於不能切除，原因就是因為發現時期比較晚期。對於不能手術切除或者做電燒的肝癌病人，通常的治療選擇是經動脈化學栓塞術。經動脈化學栓塞術的英文名稱是 transarterial chemoembolization，縮寫 TACE(4)，也就是一般通稱的栓塞治療。不過血管栓塞的效果有其限制，而且它是屬於非根治性的治療，並且是副作用相當大的治療，約有一半的病人在接受栓塞治療後，會有栓塞後症候群(( post embolization syndrome)，比如說：噁心、嘔吐、食慾不振、肝功能上升、發燒、腹部疼痛。而且一次的栓塞常常不能將腫瘤徹底清除，需要做多次的栓塞，如果連栓塞都不適合做的話，那麼下一個治療方式就是使用標靶治療-蕾沙瓦

(sorafenib, Nexavar<sup>®</sup>)。然而蕾沙瓦的治療效果仍然是有限，對於不能開刀的病人，蕾沙瓦平均可以延長病人的存活三個月(5, 6)，能穩定病情的大概是百分之三十，能讓腫瘤有效的縮小的大概也只有百分之五。由上述的論述可知，肝癌的新的治療方式仍然是需要的。

#### 四、經肝動脈放射線栓塞治療

最近有一個新的肝癌治療方式是釷(Yttrium)90 的放射線治療，這是一種經肝動脈放射線栓塞(trans-arterial radioembolization)治療(7-10)。它主要是將放射性元素釷 90 吸附到 30~35um 的微球體，然後以類似傳統經動脈化學栓塞術的方式，將此微球體注入供應肝細胞癌的肝動脈分枝內，此吸附放射性元素釷 90 的微球體會於肝腫瘤進行 $\beta$ 射線照射，而達到殺死肝細胞癌的目的。由於釷 90 微球體是直接進入體內，在肝細胞癌的地方，做局部的體內放射線治療，因此相較於傳統較大範圍的體外放射線治療其副作用較低，對肝臟的損傷也比較低。目前有兩家公司生產釷 90 的產品，一個是澳洲的 Sirtex 所製造的 SIR-Spheres (含樹脂基質)，另一個是加拿大的 Nordion 所製造的 TheraSphere<sup>®</sup> (含玻璃基質)。釷 90 已經在歐盟、亞洲的許多國家獲准用於治療難以切除的肝腫瘤，也包含大腸癌併發肝轉移。國際的文獻顯示，這種新型的經動脈放射線栓塞治療效果非常的好，治療的效果與 TACE 或蕾沙瓦差不多(11)。

**Table 1. Summary of Large Series Reporting On Long-Term Outcome After <sup>90</sup>Y Radioembolization**

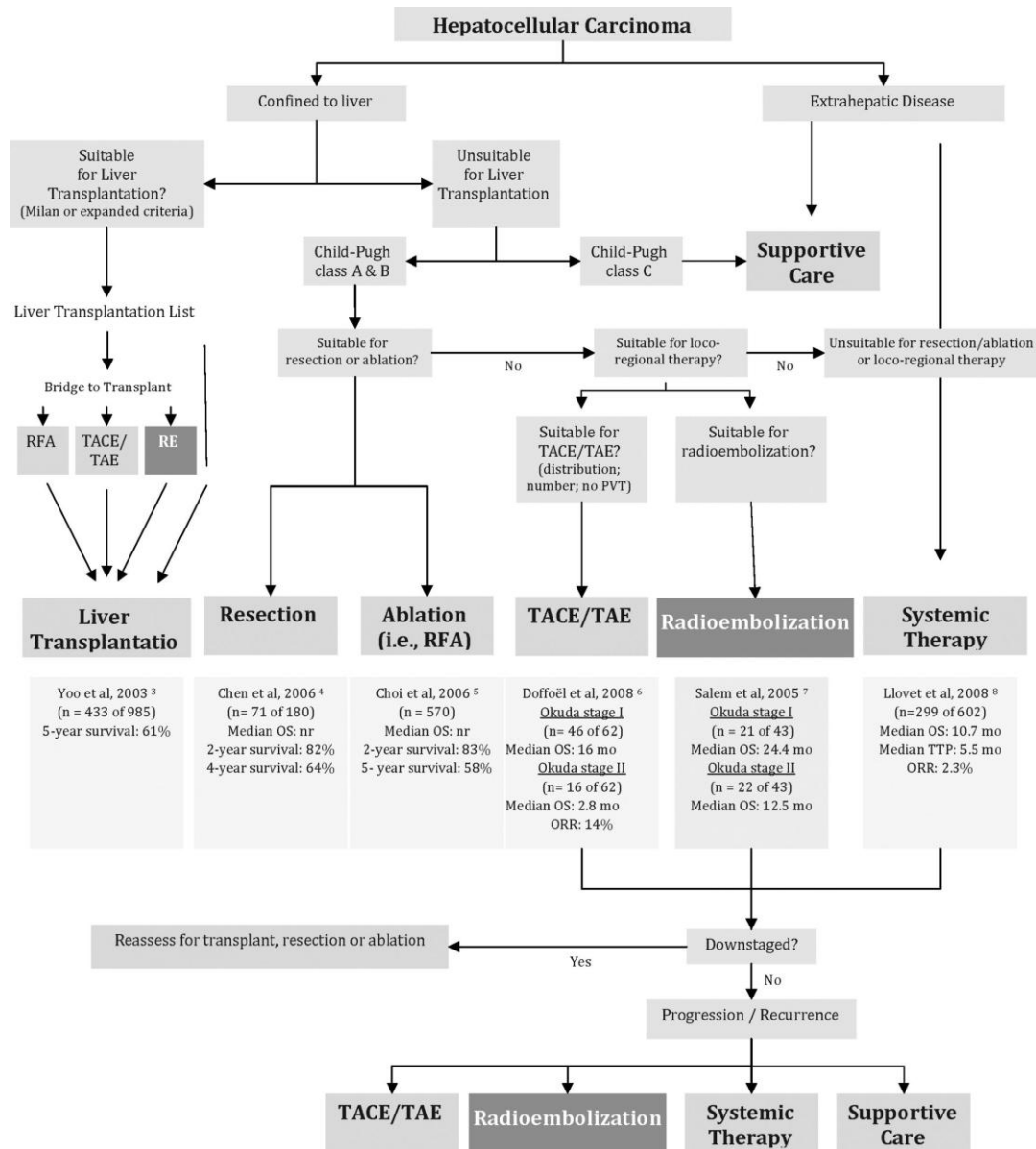
Reference	Child-Pugh	Intermediate Stage		Branch PVT		Main PVT		Branch or Main PVT	
		N	OS* (95% CI)	N	OS (95% CI)	N	OS (95% CI)	N	OS (95% CI)
Hilgard et al. <sup>27</sup> (N = 108)	A/B	51	16.4 (12.1-NC)					33	10 (6-NC)
Salem et al. <sup>3</sup> (N = 291)	A	48	17.3 (13.7-32.5)	19	16.6 (8.8-24)	16	7.7 (3.3-13.2)	35	10.4 (7.2-16.6)
	B	35	13.5 (6.4-25.4)	27	6.5 (5-8.5)	30	4.5 (2.9-6.6)	57	5.6 (4.5-6.7)
Sangro et al. <sup>7</sup> (N = 325) <sup>†</sup>	A	82	18.4 (13.6-23.2)	44	10.7 (8.3-17.1)	32	9.7 (4.8-11.8)	76	10.2 (7.7-11.8)
	B	5	3.6 (2.4-10.8)						
Mazzaferro et al. <sup>33</sup> (N = 51)	A	15	18 (13-38)	23	17 (13-21)	5	9 (4-NC)		
	B	2	-	6	8 (5-10)	1	5		

95% CI, 95% confidence interval; NC, not calculable.

\*Months.

<sup>†</sup>Unpublished data for branch and main PVT cohorts provided by authors.

然而這種治療最主要的缺點是價格太昂貴，由於技術是掌握在外國的手裡，台灣的肝癌病人要用這種方式治療常需要經過複雜的申請程序以及付出高額的代價。目前對於釷 90 放射線治療用於肝癌的治療建議，如以下圖示(12)。



## 五、銻 188

原子能委員會核能研究所在幾年前使用放射線同位素銻 188 研發治療肝癌的新藥，在動物實驗初步證實，接受藥物治療的大鼠兩個月的存活明顯升高到八成以上，未接受治療的對照組則全數死亡，核研所所研發出來的這個藥物已經向台灣、美國及歐盟提出專利申請，由於已經有令人振奮的腫瘤毒性動物實驗數據。我們預測這將是一個非常有潛力的藥物，因此相當值得做第一期的臨床試

驗，所以本計劃的主要目的，就是回顧動物實驗的臨床數據，並組成一個諮詢團隊，定期開會並根據目前現有的資料提出一個可執行的第一期臨床試驗計畫建議。

## 貳、研究方法與過程

### 一、採用之方法與原因

這是一個治療用核醫藥物臨床試驗規劃，所以需要臨床醫師積極參與。目前對於肝癌的治療，大多是多科團隊共同治療，尤其是經肝動脈放射線栓塞治療。因此在這個計畫中，我們組成一個諮詢團隊。這個團隊由肝膽內科醫師、介入性放射線科醫師、腫瘤部醫師以及核子醫學部的醫師組成一個諮詢小組。

### 二、小組成員

臨床諮詢小組的成員，內科部為陳健弘醫師、影醫部為梁博欽醫師、核醫部為曾凱元主任、腫瘤部為林家齊醫師、以及許駿醫師。

陳健弘醫師：是肝膽內科醫師，也是本研究的計畫主持人。他的專長是有關於肝癌的診斷及治療。發表過的論文也是以肝癌為主軸，並且協同台大醫院肝癌多科診療團隊，於 2012 年出版了圖解肝癌診治照護全書。

梁博欽醫師：梁醫師是影醫部醫師，專長是肝癌的介入性治療，有許多的肝癌栓塞及局部治療的經驗，同時也曾執行台大醫院的釷 90 的治療。

曾凱元主任：目前是台大醫院核子醫學部主任，是核子醫學的專家，對於放射線同位素有相當清楚的了解，也曾經參與釷 90 的治療。

林家齊醫師：林醫師是腫瘤部醫師，曾經到美國去進修癌症藥物研發臨床研究，主要的專長是第一期的臨床試驗。

許駿醫師：許醫師是腫瘤部醫師，是腫瘤部最常參與做肝癌臨床試驗的資深醫師，專長是對於肝癌臨床試驗的設計與

執行。

### 三、研究方法

這是一年的執行計畫，前面兩個月我們由各科的專家開始做文獻的回顧及蒐集，找出錄 188 目前所有的臨床前資料，並且回顧競爭藥物 90 目前的臨床資料，將這些藥物整理之後，作為日後討論的一個基礎。諮詢小組每兩至三個月開會一次，一次開會的時間是二到三個小時，會議人員為核研所相關專家與諮詢小組成員。由各個醫師提出有關臨床試驗的建議，然後再經由助理將資料彙整，會議記錄提供核研所做為藥物開發與臨床試驗設計之參考依據。藉由這些成員的意見，相信能夠提供核研所一個實際而且可執行的第一期臨床試驗。

#### 第一期臨床試驗的目標與特色(13)

- 首次應用於人體的試驗 (first-in human study)
- 屬於人體藥理學研究
- 受試者可以是健康受試者，或是特定疾病族群
- 受試者人數一般在 30 人以下
- 包括以下研究
  - 藥物動力學
  - 藥物效力學
  - 藥品活性早期測量

### 四、研究過程

我們於 2013 年 5 月 28 日、7 月 29 日、及 11 月 15 日召開專家會議，由核研所人員與計劃所組成的專家醫師進行面對面溝通討

論。第一次專家會議，由原子能委員會核能研究所羅彩月博士來報告 current status of Re188 in HCC。第二次專家會議，由核研所保健物理組李國威博士報告 <RE-188 核醫藥物體內輻射劑量評估技術開發與應用>。第三次專家會議，由原子能委員會核能研究所羅彩月博士來報告動物實驗的最新進展。各委員再根據報告的內容，給予意見。



## 參、主要發現與結論

綜合諮詢專家意見，並參考發表第一期臨床試驗報告的建議核對清單(13)，提出以下建議。

**表5 發表第一期臨床試驗報告的建議核對清單 (checklist)<sup>(16)</sup>**

問題	
試驗目標	1. 本試驗是否有找出最大耐受劑量 (MTD)以用於第二期臨床試驗？ 2. 是否有預先界定毒性目標？ 3. 藥物毒性是否與最大耐受劑量有相關性 4. 毒性的評估標準是否有依照國際公認的標準 (例如 OMS 或 NCI標準)？ 5. 本試驗是否與所標定的疾病有明確相關？
試驗設計	6. 是否有界定起始劑量？ 7. 起始劑量的界定是否有真的根據臨床前試驗或是其他的人體試驗資料？ 8. 劑量階層數目 (number of dose levels)是否有明確解釋？ 9. 劑量的間隔是否有明確的說明？ 10. 每個世代的人數和藥物增量方式是否有明確說明？
試驗分析	11. 是否所有的受試者都有分析其資料？ 12. 所使用的劑量和其反應率是否有明確說明？ 13. 實際試驗過程和所描述的進行步驟是否有相符合？ 14. 在評估最大耐受劑量時是否有考慮到變異率 (variability) 15. 在計算最大耐受劑量的過程是否有明確說明

註：(原表格刊載於Zohar S,et al.Clinical Trials 2008;5:478-485，已獲原作者同意改編刊登)

## 一、策略方面

從新藥臨床研發及應用的角度，建議應該從三個方向思考接下來臨床前(pre-clinical)實驗的安排：(一)戰場；(二)敵人；(三)武器。

### (一) 戰場部分

目前肝細胞癌〔HCC〕的治療準則如下表所示。建議先思考 Re-188 是要用在 stage B or stage C。如果要用在 stage B，希望能有 pre-clinical 實驗結果顯示 Re-188 的療效與安全性優於傳統 TACE〔包括使用 lipiodol 或是 DC-beads 的 TACE〕。如果用在 stage C，希望能看到 Re-188 與 sorafenib 併用的時候是否能增加療效，以及安全性是否可接受。

Prospects of Re-188 for HCC treatment

BCLC stage	PS	Tumor status	Liver function	Treatment
Stage 0: very early HCC	0	Single < 2 cm	Child A	Curative Tx (surgery, ablation, transplantation)
Stage A: early HCC	0	Single or 3 tumors < 3 cm	Child A-B	(portal hypertension, co- morbidity)
Stage B: intermediate HCC	0	Large multi-nodular	Child A-B	TACE
Stage C: advanced HCC	1-2	Vascular invasion or extra-hepatic spread	Child A-B	Sorafenib
Stage D: end-stage HCC	3-4	Any	Child C	Supportive care

Bruix J, Sherman M. *Hepatology* 2011; 53:1020-2

### (二) 敵人部分

目前 Re-188 或其他 radio-embolization 最大的競爭對手應該還是 Yttrium-90。所以如果能在 pre-clinical 實驗了解 Re-188 與 Yttrium 相比是否在療效或安全性上有其優勢，對於未來發展策略會有很大

的影響。

### (三) 武器部分

核研所針對 Re-188 發展出不同的載體(lipiodol, liposomes, etc.)，liposome 載體已經發表了動物實驗的論文(14)，建議應先做臨床前評估，決定一個最佳的武器全力發展。如果有一個以上類似的產品，以核研所目前的人力物力，要同步發展會是很大的挑戰。

## 二、技術層面

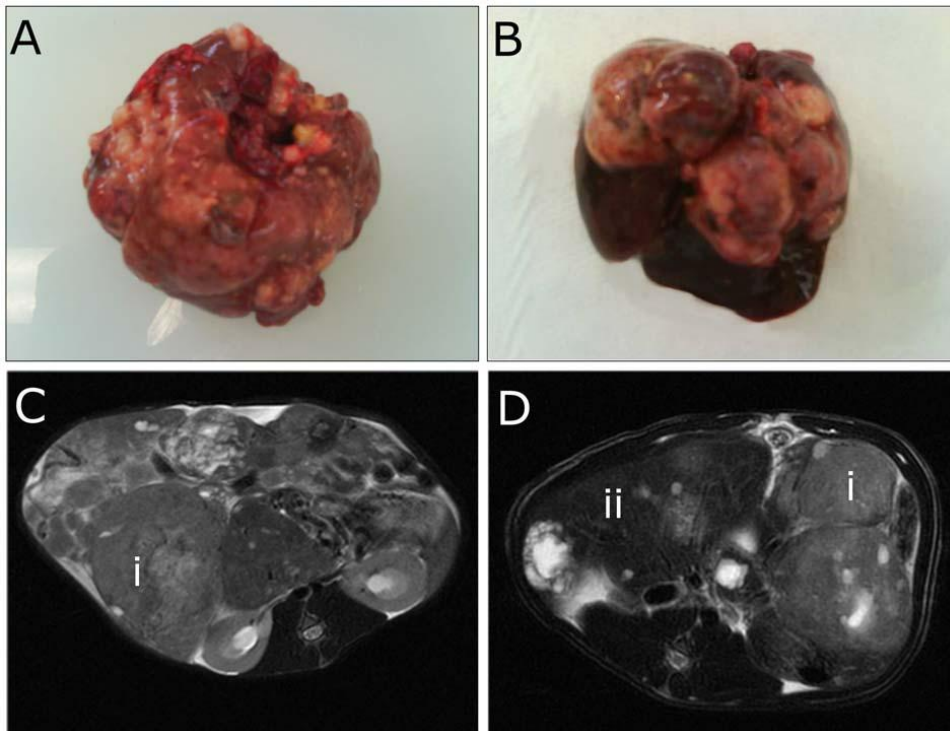
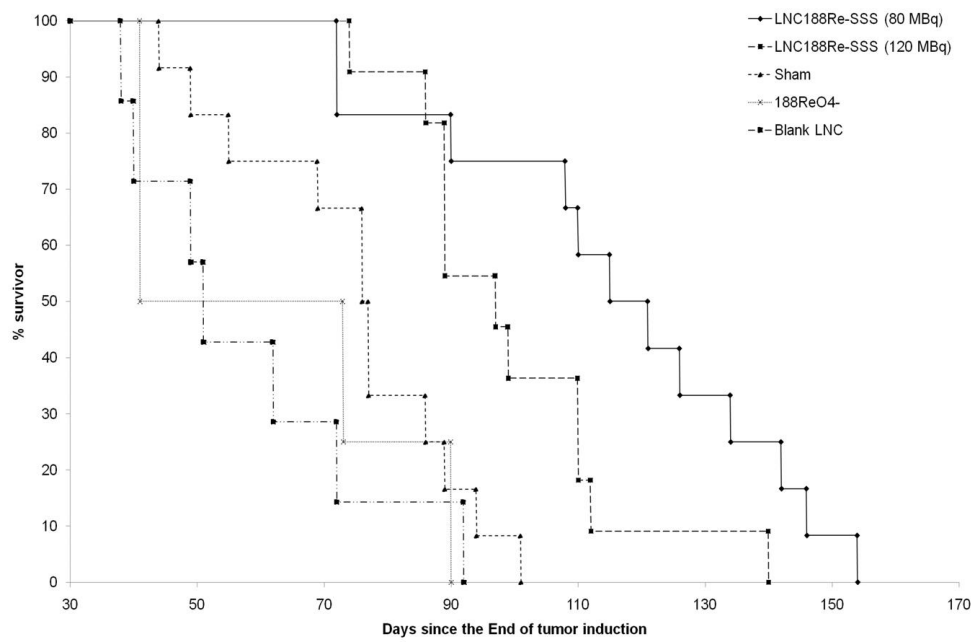
1. 動物實驗時打完 Re-188 Lipiodol 即直接 ligation hepatic Artery，但與實際在 Human 操作不同。從動物實驗轉到人體試驗，必須注意這一點。
2. Y-90 Pre-TARE 的 Biodistribution 分析用 TcMAA；那如何分析 Re-188- Lipiodol 的 Biodistribution?

## 三、安全性

1. 國外現有使用 Re-188 有哪些副作用?應該要收集與整理這些資訊。
2. Re-188 動物實驗，針對安全性的評估似乎還不夠。
3. 目前的劑量計算好像蠻高的，會不會產生 radiation hepatitis?這需要列入考慮。

## 四、國內外的研究及應用現況

Re188 在國外有哪些運用？包括診斷及治療，必須先弄清楚。從文獻來看，法國也發展出類似的藥物，於 2011 年已經發表完整的動物實驗(15)，如以下附圖。



此一 group 的研究者，於 2012 發表的論文詳述 Re188 的製程，並且於文章中指出，第一期臨床實驗正在進行(16)，此點必須非常注意。

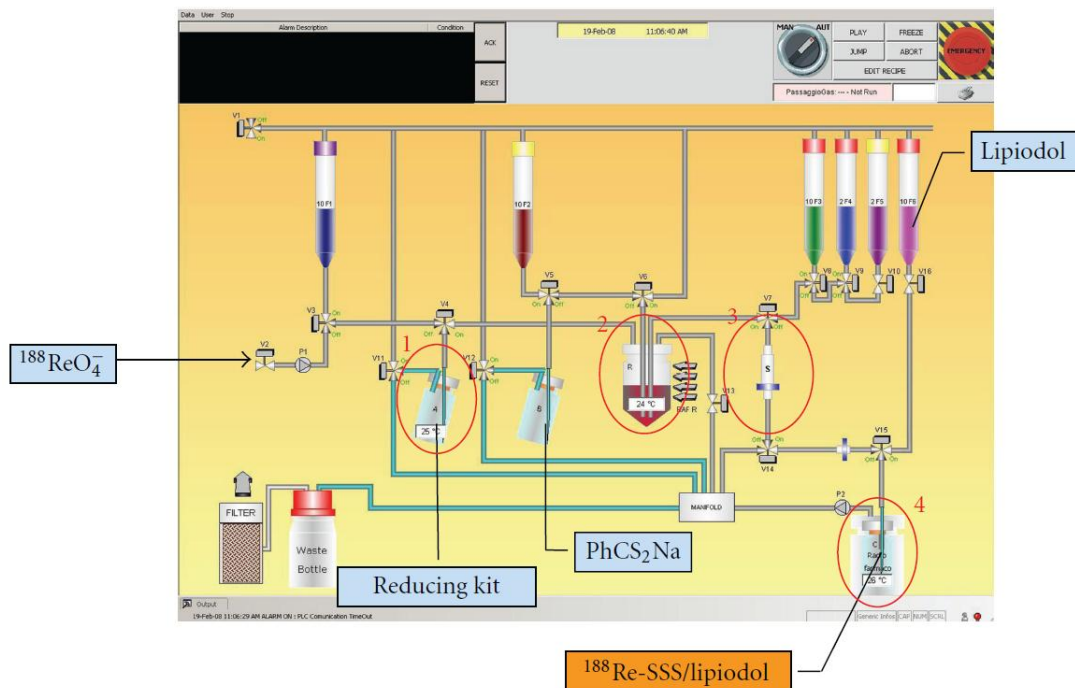
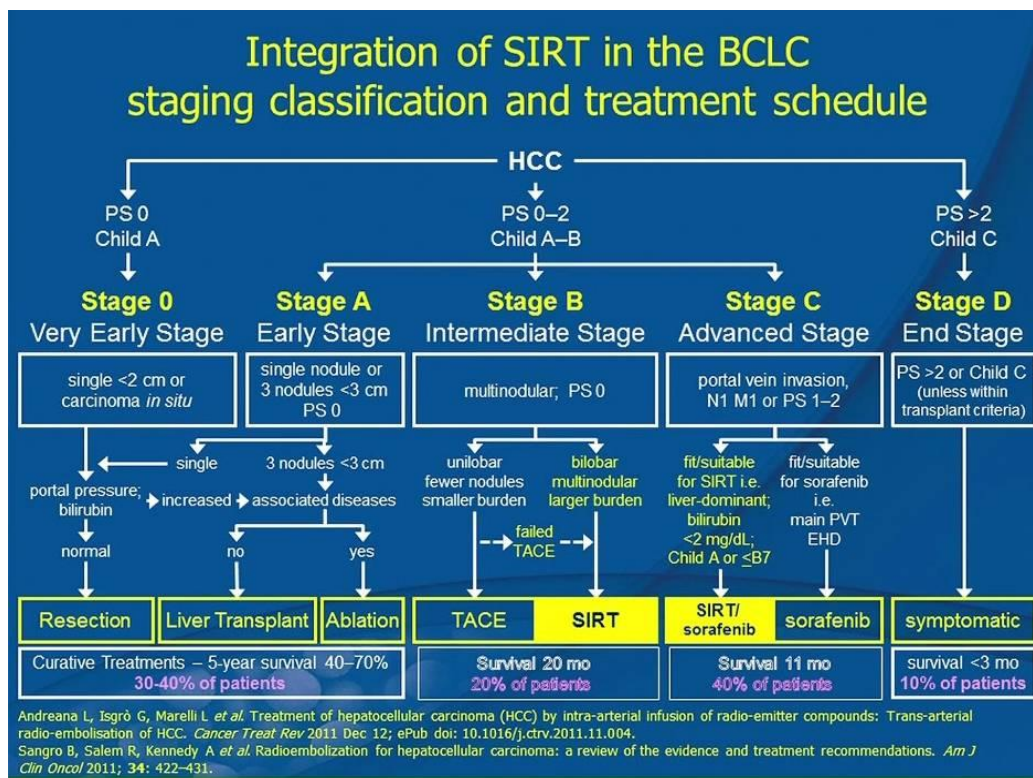


FIGURE 5: Flowchart of the TADDEO module for the preparation of  $^{188}\text{Re}$ -SSS/Lipiodol.

## 五、建議補強的動物實驗

- 一、 $\text{Re-188}$  vs.  $\text{Y-90}$ ：這應該是最重要的動物實驗，只要能證明  $\text{Re-188}$  效果不亞於  $\text{Y-90}$ ，應該就可以，因為在價格上， $\text{Re-188}$  會有優勢。
- 二、 $\text{Re-188}$  vs.  $\text{cTACE}$ ：如果目標是放在 BCLC stage B 的病人，這個實驗就很重要，請參考下圖。
- 三、 $\text{Re-188}$  vs.  $\text{Sorafenib}$ ：如果目標是放在 BCLC stage C 的病人，這個實驗就很重要，請參考下圖。
- 四、評估 Normal liver vs. Tumor Liver 之輻射劑量
- 五、以大鼠或小鼠的體重做為動物實驗的 endpoint 並不洽當，應該要以肝臟腫瘤的大小、數目，以及動物的存活天數，做為實驗的 endpoint。



## 六、與其他研究及學術單位的協調與合作

雖然台大有很強的肝癌團隊，不過既然過去曾在其他研究單位或醫院做過動物實驗，我們在未來進行的過程中有可能會使用到他們的研究成果，希望得到他們的了解。

## 七、執行第一期臨床試驗建議事項

- 一、國內在進行放射性核種治療用之臨床試驗，其審核的過程會相當的艱困，希望要收集足夠之臨床前資料。
- 二、希望能編列足夠的預算以便邀請 CRO 公司加入協助 clinical trial。
- 三、在供藥上要注意 Re-188 之藥證問題。
- 四、應先進行學術研究用臨床試驗，再考慮進行查驗登記用。
- 五、以目前的進度及資料來看，明年要提出第一期臨床試驗，可能

仍然有困難。

## 八、結論

放射線同位素銻 188 是一個非常有潛力的藥物，因此相當值得做第一期的臨床試驗。不過目前動物實驗資料仍然不足，需要補強。銻 188 的發展策略不清楚，產品定位有困難，需要更多的內部討論，才能釐清主要產品為何，以便集中火力研發。

#### 肆、參考文獻

1. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1752-63.
2. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
3. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2010;4(2):439-74.
4. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(3):212-20.
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
6. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology*. 2009;10(1):25-34.
7. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140(2):497-507



e2.

8. Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(2):464-73.
9. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Biological lessons, current challenges and clinical perspectives. *Hepatology.* 2013.
10. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology.* 2011;54(3):868-78.
11. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology.* 2013;58(6):2188-97.
12. Sangro B, Salem R, Kennedy A, Coldwell D, Wasan H. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: a review of the evidence and treatment recommendations. *American journal of clinical oncology.* 2011;34(4):422-31.
13. 莊其穆. 臨床醫師如何執行第一期臨床試驗 (Phase I clinical trials). *台灣醫界.* 2011;54(4):21-30.
14. Hsu CW, Chang YJ, Chang CH, Chen LC, Lan KL, Ting G, et al. Comparative therapeutic efficacy of rhenium-188 radiolabeled-liposome and 5-fluorouracil in LS-174T human colon carcinoma solid tumor xenografts. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals.* 2012;27(8):481-9.
15. Vanpouille-Box C, Lacoeyille F, Roux J, Aube C, Garcion E,

- Lepareur N, et al. Lipid nanocapsules loaded with rhenium-188 reduce tumor progression in a rat hepatocellular carcinoma model. *PloS one*. 2011;6(3):e16926.
16. Lepareur N, Ardisson V, Noiret N, Garin E. (188)Re-SSS/Lipiodol: Development of a Potential Treatment for HCC from Bench to Bedside. *International journal of molecular imaging*. 2012;2012:278306.