

出國報告(出國類別：開會)

參加2010年歐洲第21屆癌症研究聯合大會
(European Association Cancer Research:
EACR21) 會後心得

服務機關：國防醫學院三軍總醫院核子醫學科

姓名職稱：譚鴻遠、中校教師、主治醫師、代理科主任

派赴國家：挪威

報告日期：99年07月05日

出國時間：99年06月25日至06月30日

摘要

職目前於國防醫學院核子醫學科、三軍總醫院核子醫學部暨正子中心服務，目前從事核子醫學臨床教學與臨床核醫正子影像、同位素治療、癌症影像、輻射傷害醫療及放射免疫分析之診療服務。此次參加 2010 年歐洲第 21 屆癌症研究聯合大會(21st Meeting of European Association of Cancer Research: EACR 21)，於06月26日~29日在挪威奧斯陸 (Norway Oslo) 舉行，本次會議重點是藉討論和交流的論壇聚焦於基礎的和最新的發現以驅動轉譯研究以及和將新知轉化在患者照護層次的重要步驟 (the very latest basic and discovery driven translational research and the essential next steps towards converting new knowledge into a reality at the patient level)，課程內容涵蓋腫瘤基因體學、癌症生化學並且特別結合近年來在分子影像新技術與製藥的進展與各國相關影像醫學研究發展之成果做一接軌，並邀請歐洲生技醫學影像界的大師相互交流，藉此次會議提供國際有志於癌症基礎乃至於轉譯醫學研究者一個互相觀摩交換意見的平台，彼此提高研究水準。

今年會議選在挪威奧斯陸舉行，奧斯陸位於挪威東南方，相較於歐州其它國家的首都，奧斯陸顯得純樸簡單。奧斯陸環繞在島嶼和森林山丘中，人口剛剛超過 500000，是挪威國的財政，政治和文化中心，有一個壯觀的新歌劇院，提供為我們此次癌症研究聯合大會的開幕典禮演講場地，另外鄰近奧斯陸市區的Bygdoy島上有數個博物館，從市政廳前的阿克碼頭 (Akery Brygge) 搭乘渡輪前往島上的博物館，是會後的參觀活動。大會對於與會者提供city pass以利自助旅行，並且可以參觀博物館等場所。奧斯陸沒有一般首都大城的繁忙奢華，充滿獨特的北歐氣息。挪威在在一般想法歷史上常常成為維京 (Viking) 的代名詞，而近代許多歷史學家則對挪威獨立過程的歷史有不同的見證，然而奧斯陸因此更比別的北歐城市多了份

充滿不同樣式的建築和跨國居民 (multinational inhabitants) 城市的獨特性。此外歷史悠久的奧斯陸大學 (Oslo University) 也就是每年諾貝爾和平獎頒獎典禮的會場，以其和平論壇聞名全球，所以在此舉辦學術年會也特別有意義！會議安排由歐洲各國癌症學術團體聯合舉辦，會議中約有數千人參與，除了從事腫瘤研究的醫師、相關醫技、科學家及產業人士外，美國與亞洲國家參與人士亦為數不少，本次年會對於時下熱門的議題，包括分子影像與轉譯研究、分子生物影像學導入醫療照護都有廣泛討論，而且從基礎的腫瘤基因體學探討癌組織表基因體 (epigenome) 和微型核糖核酸 (microRNA) 之表現模式，影響胞外基質環境改變，調控癌細胞進行侵襲和轉移之機制。癌症生化學探討細胞凋亡與老化調節。強調結合生物資訊及基因資料庫，探討癌病致癌、侵襲和轉移的調控機制。大會安排之主題教育演講更劃出未來癌症研究的主軸：(1) 細胞凋亡 (apoptosis) 與自噬 (autophagy) 之間在控制腫瘤細胞的死亡相互作用 (2) 分子影像-活體顯微鏡下的癌細胞 progression, regression和抗藥性 (3) 生物資訊學-功能基因學分析和網絡以了解疾病，簡單來說就是跨領域的腫瘤學。

目次

封面	1
摘要	2-3
目次	4
本文	5
目的	5
過程	5-9
心得及建議	10-11

本文

一、目的

參加會議的主要目的是希望瞭解目前歐洲癌症醫學最新發展，並吸取相關醫技經驗，回國後廣泛應用。此外在大會以壁報發表 1 篇論文：

碳-11 甲硫胺酸作為肝癌分化程度與增生趨勢之影像標誌 (Carbon-11 methionine as an imaging biomarker for hepatocellular carcinoma differentiation and proliferation potential)

二、過程

三軍總醫院核子醫學部譚鴻遠醫師於2010年06月25日至30日在挪威奧斯陸參加2010年歐洲第21屆癌症研究聯合大會(21st Meeting of European Association of Cancer Research: EACR 21)，以下是會議結束後撰寫的回國報告。歐洲癌症研究協會 (European Association of Cancer Research, EACR) 成立於 1968年，有超過 8500會員，是歐洲最大的癌症研究團體，歐洲癌症研究協會 (EACR) 與歐洲其他癌症團體有緊密的聯繫，該協會同時是歐洲癌症學會聯合會 (Federation of European Cancer Societies, FECS) 及歐洲癌症組織 (European Cancer Organization, ECCO) 的創始會員。歐洲癌症研究協會兩年一次會議，屬於ECCO / ESMO科學會議。本次歐洲第21屆癌症研究聯合大會在挪威奧斯陸行，從06月26日至29日為期4天，舉辦地點為奧斯陸Lillestrøm都會的挪威文化會議中心Norges Varemesse (Norway Exhibition & Convention Centre) (位於奧斯陸和Oslo機場之間的會議中心)，由奧斯陸大學 (Oslo University)醫學院Anne-Lise Børresen-Dale教授擔任會長，奧斯陸是挪威國的財政，政治和文化中心，同時也有聞名的諾貝爾和平獎頒獎紀念館在市中心，會場佈置以充滿人文氣息也特

別強調環保意識，並特別在新歌劇院 Oslo Opera House開幕演講，整個議程就在挪威初夏季節開啓序幕。

職鴻遠從台北 06 月 25 日搭乘華航起飛往阿姆斯特丹轉搭乘荷蘭航空於 06 月 26 日抵達奧斯陸再由陸運前往 Lillestrom已是午後，剛好趕上每次大會之Muhlbock Lecture (紀念該會的第一任主席 Otto Muhlbock)，會中為美國Blackburn博士演講『端粒和端粒酶：在人類健康與疾病角色』(Telomeres and telomerase: their roles in human health and disease)，接著為分別三個場地的討論：

- (1) 代謝及細胞死亡 Metabolism & cell death
- (2) 腫瘤系統生物學 Cancer systems biology
- (3) 腫瘤動物模型 Animal models

其中最引人矚目的是腫瘤細胞與代謝的關連性，粒線體是關鍵，粒線體同時扮演細胞的廠房，也是細胞自殺的機制。有幾十個致命的信號可以轉導連接改變粒線體外膜通透性，導致膜內釋放的促凋亡蛋白(pro-apoptotic protein)和粒線體功能下降。腫瘤細胞粒線體代謝異常結果使得糖解中間產物以無氧方式進行，而正常應該往氧化磷酸化腫瘤代謝反應。因此激活腫瘤細胞回復粒線體代謝或刺激粒線體膜通透性可能有治療效應。Gottlieb1 博士以 succinate dehydrogenase (SDH) 和 fumarate hydratase (FH) 三羧酸循環酸 (TCA) 的轉換酶證明了 TCA 循環代謝物分別作為細胞內的線粒體和細胞質之間信使功能。當線粒體由於功能下降觸發的積累和 HIF-1 在細胞核和 pseudohypoxic 反應，增強腫瘤血管生成和糖酵解應。而腫瘤動物模型方面 Berns 博士以 Rb 和 p53 的去活 (inactivation) 產生肺癌，包括小細胞肺癌 (SCLC) 和非小細胞肺癌 (NSCLC)。Rb 和 p53 的去活產生一個相對長的潛伏期。然而在

這些腫瘤標誌與人類小細胞肺癌十分相像且腫瘤轉移到相同的器官。

06月27日大會安排之主題演講包括：

- (1) 細胞凋亡與自噬之間在控制腫瘤細胞的死亡相互作用 (Interplay between apoptosis and autophagy in the control of tumor cell death)
- (2) 分子影像-活體顯微鏡下的癌細胞 progression, regression 和抗藥性 (Molecular imaging – Intravital microscopy of cancer progression, regression and resistance to therapy)
- (3) 生物資訊學-功能基因學分析和網絡以了解疾病 (Bioinformatics - Analyzing functional genomics data and networks to understand disease)

英國 Ryan教授講授也就是今年 EACR 癌症研究獎 (Award Lecture: EACR Cancer Researcher Award) 特別談到細胞死亡途徑的去活 (inactivation), 是一個癌症 progression 的核心部分。正常人類細胞存在各種機制以細胞死亡消除受損細胞, 否則會繁殖形成腫瘤。這些途徑的失活與癌症的發生也帶來許多形式的化療問題。因此認識細胞死亡調節可能會帶來更好的診斷、治療選擇, 更好的標靶治療。Ryan教授實驗室發現了一種蛋白質, 稱之為 DRAM 1 (Damage-Regulated Autophagy Modulator1)。DRAM 1, 屬於先前未知的人類蛋白家族, 調節下游的 p53細胞死亡, 並且是第一個目標基因 p53 的調控, 可以引起自噬 (autophagy)。自噬就像凋亡也是一個高度有序的過程, 在正常情況下作為一種分解長壽命的蛋白質和損壞的胞器之手段。相對於細胞凋亡, 然而自噬似乎有特定的活動範圍, 主要參與細胞死亡和細胞存活。

^職被大會安排在06月27日下午於發表壁報處備詢, 今年展示壁報約有 500~600 篇, 此時段主要為轉譯研究 (約有 80 篇)及實驗藥物、腫瘤免疫等, 06月27日壁報展示亞洲國家共有

中國大陸 4篇、日本 8篇、韓國 1篇、印度 篇、新加坡 1篇及台灣 1篇等，其中^職主要有 1 篇論文摘要為大會接受發表(如前述)。在場有各國的研究學者及醫師提出許多的意見並熱烈討論。

06月27日晚上是設在市政廳的大會歡迎晚宴(但是食物不夠與會者享用)，由會長等人邀請到挪威的衛生部長及奧斯陸市長共同致詞，冗長的發言主要以介紹市政廳牆上歷史悠久的壁畫與美術作品，但是衛生部長特別指出圖畫上的民生安定景象其實是全民健康的反應，其實奧斯陸在約莫百年前曾遭瘟疫 (plague) 而導致民生凋弊，因此挪威國對於衛生特別的注意。

06月28日上午在Lillestrøm都會的挪威文化會議中心繼續議程，清晨0700-0800是所謂的 after sunrise : Meet the Expert (其實挪威的清晨在夏天是02:00左右就天亮了!) 分別有三個場次的教育演講，包括 p53 基因與癌細胞、功能/分子核磁共振 (functional/molecular MRI) 在乳癌的應用及Epigenetics在癌症研究的現況與展望，^職針對第二議題尤感興趣，功能/分子核磁共振未來可能與正子影像可以分工合作，挪威的 Gribbestad 醫師對此提出精闢的看法，她以分子核磁共振顯示乳癌動態的代謝過程，然後藉之瞭解特定基因與蛋白質的表現，而功能性核磁共振可用於偵測腫瘤微環境，藉此突破過去非個人之醫療方式而走向個人化醫療 (individualize treatment)，Gribbestad 醫師的核磁共振影像展示出腫瘤的胺基酸、葡萄糖、乳酸以及膽鹼之代謝，並且可以定量分子變化，而另一方面利用對比劑 (contrast) 的方法輔助測量腫瘤血管、灌注 (perfusion)、微血管通透性 (permeability)、腫瘤細胞外體積比例 (extracellular volume)，集合各種參數的乳癌細胞表現型與其組織病理發現有相當好的關聯性，更重要的是對於治療效果的預期，這些參數也相當有幫助。

緊接著主題討論腫瘤微環境的相互作用 (Tumor microenvironment interaction) 與炎症和癌症關係 (Inflammation and cancer)是主要議題。講者泰半來自歐洲，包括 Viola(義大利), Visser(荷蘭), Galun (以色列)等學者，過去研究腫瘤著眼細胞本身的失調而生長失之控制，而今特別強調與微環境及發炎細胞的相互作用，而 RNOS 在腫瘤微環境內產生正是關鍵之一，在體內抑制腫瘤 RNOS 會大規模產生腫瘤淋巴細胞浸潤的結果，而有利於 T 細胞療法。腫瘤的生長可以進行 chemokine 修飾方式有選擇地修改腫瘤微環境以降低免疫功能。☒另一方面重要的是如果腫瘤缺乏適應免疫系統，會導致幾乎完全無法自發轉移的形成。目前科學家正在評估如何干擾潛在的適應性免疫系統以抑制轉移癌的形成。這些研究結果可能用於轉移癌細胞的治療。

^職因須配合返國航班無法完成全部議程，於06月29日上午提前收拾行李搭乘挪威機場快線列車 Flytoget 至奧斯陸機場，上午10:40從奧斯陸搭乘荷蘭航空經阿姆斯特丹機場轉搭中華航空 (CI 66) 返國，於06月30日13:00返抵臺灣桃園國際機場。

三、心得及建議

分子影像醫學與生物資訊結合是未來癌症診治突破的利器，生物影像儀器的優點是可以看見的方式或光學方法來直接觀察生物組織、細胞與分子表現，此外分子生物學的觀念融入影像學包括了各種受器、訊號傳遞以及分子路徑皆可以利用探針藥物加以探測，藉由體外影像掃描而用於對整體狀況評估。Tabernero 主張根據最有效的研究發現進行轉譯研究是未來的趨勢，為了遏止某種程度之研發浪費率，研究領導人需要根據最有效的研究發現做出決定，有信心儘早在特定藥物開發過程，確保只有這些藥物具有最佳的安全/效能面才能進入第三階段(phase III)的發展，而患者最才有可能從該藥物研發中受益。分子影像醫學與生物資訊結最能提供此種關鍵性的評估，分子影像醫學用在腫瘤動物模型的觀察也可以直接推演到病人身體接受的藥物治療反應。分子影像醫學在基礎研究可見癌症啟動細胞的基因突變及涉及的關鍵調節生長和分化，因此發展各式各樣標靶分子探針有其必要，生物資訊是整合龐大研究成果的最具效率的工具，目前癌症研究之資訊量已接近指數型成長，因此需要更快速而準確的生物資訊工具來進行比對搜尋。

癌症幹細胞 (cancer stem cell) 研究是未來腫瘤研究之方針，在許多癌症包括急性髓細胞性白血病，乳腺癌，骨和腦腫瘤癌症的起始細胞 (initiator) 已被描述，這些細胞或稱癌症幹細胞已被證實在腫瘤的發展是至關重要的。尤其癌症幹細胞對於微環境調控有重要作用，而利於 tumor progression 不僅使腫瘤周圍基質的生長和侵犯，而且還具有直接作用於腫瘤形成。有關癌症幹細胞的形成有些較為肯定的說法，例如在正常細胞轉化為癌細胞通常涉及初期幾個步驟而導致。過去發現在不同類型的癌症細胞有不同 Genetic 與 epigenetic 變化，一般來說，這些變化導致癌基因 (oncogene) 的激活和抑癌 (tumor suppressor gene)/促凋亡

(pro-apoptotic gene) 基因的失活。雖然多數抑癌基因失活已被證明是啓動子DNA被甲基化 (promoter DNA methylation) 導致，科學家認為仍然存在以下問題：epigenetic 變化是否直接有助於癌症幹細胞的形成及他們如何與基因在轉化過程中合作變化？

其實另外一個重要議題是臨床腫瘤醫師與基礎腫瘤研究之科學家如何對話？過去幾年腫瘤標靶藥物在臨床刮起旋風，全世界藥廠對此投資不餘遺力，未來10年，癌症分子標靶療法領域將繼續推陳出新，現正進行動物和人體試驗的藥物如何接軌？答案就是分子醫學影像，誠如前述分子影像用在腫瘤動物模型的觀察也可以推演到病人接受治療的反應，因此如何發展『兩者換算』的橋樑相當重要，現今常用的動物分子影像包括生物冷光 (luciferase) 或可見光活體影像系統，以及最新發展的近紅外光活體影像系統，雖然便於一般實驗室操作，但是與臨床之觀察可能會有所出入，而小動物正子斷層掃描 (microPET)則不會有此疑慮，因為學理上與臨床正子電腦斷層掃描儀比較應會得到較好的互通性，而且正子藥物是共通的語言。

短短兩天半在會中發現歐洲第21屆癌症研究聯合大會在定位上雖屬於偏基礎或轉譯研究的學術交流性會議，主辦國挪威在會議中稟承癌症研究聯合會基礎與臨床研究並重的精神，同時也契合了以最新的發現驅動轉譯研究和將新知轉化在患者照護層次的發展之目標，相較於一般臨床醫學大會，該會更具挑戰性。近年來一直強調生物科技是我們台灣的下一步，如何發展學術整合與相關產業搭橋應該是未來目標之一，台灣是否能找到一個相當的平臺是值得深入省思的。