

出國報告(出國類別：開會)

第十四屆國際婦癌醫學年會

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：賴鴻政、主治醫師

派赴國家：加拿大

報告日期：101 年 11 月 3 日

出國時間：101 年 10 月 12 日至 10 月 16 日

摘要

國際婦癌醫學會年會目前為2年舉行一次，在婦癌專科領域上被視為國際上極為重要的文獻發表及交流討論之場合。經由此會議，來自全球各個國家的專家學者可互相分享最新研究成果，包含了臨床新知還有發展中的基礎研究及轉譯研究。職所率領之研究團隊，致力於卵巢癌表基因修飾及卵巢癌幹細胞等相關研究，在臨床癌症篩選及治療方面運用已有初步成果，亦已於大會中發表。此次發表主題為「以全基因體的DNA甲基化分析在卵巢癌的預後生物標記之發現」(GENOME-WIDE DNA METHYLATION ANALYSIS IDENTIFIES PROGNOSTIC BIOMARKERS OF OVARIAN CANCER)，說明異常的DNA甲基化會促進腫瘤的形成。但針對表基因在卵巢癌的臨床重要性的研究卻很少。我們的目標就是找出新穎的甲基化DNA以為卵巢癌預後的生物標記。經由此次交流，結果再再顯示台灣的研究團隊在國際上其實不亞於國外許多名校中的研究團隊。

目次

壹、本文	頁碼
一、目的.....	(4)
二、過程.....	(5-9)
三、心得及建議.....	(10)

本文

一、目的

卵巢癌是婦科癌症中致死率最高的癌症之一。致病的原因並不清楚，治療效果不佳的事實，經數十年，未見改善。即使治療效果有好有壞，幾乎所有的病人都接受相同的治療。因此，開發足以做為個人化醫療的生物標記，有其必要性與迫切性。同時，卵巢癌若能早期發現，早期治療，預後是可以很好的，但目前並沒有好的篩檢方法，開發早期篩檢的有效方法，為本研究團隊努力之方向。目前本研究團隊於卵巢癌之早期篩檢及治療方面已有初步成果。希望透過此次會議，尋找未來可能的合作夥伴，並將台灣在婦癌領域中卓越的研究成果展現於國際舞台上。

二、過程

今年第 14 屆國際婦癌醫學會年會於 2012/10/13~16 在加拿大溫哥華舉行，職於 10/12 日晚上搭機離台，於加拿大當地時間 10/12 日下午抵達並住宿飯店。2012/10/13 日開始會議之行程。原定於會議結束後隔日(10/17)凌晨返台，但因航空公司取消原訂班機，故於 10/18 日凌晨搭機返台。

2012.10.13 (六)

當日大會安排了許多場次之會議及演講，會議主要議題之一為 Robotic Surgery of Gyn Cancer。早上主要演講者許多來自加拿大及美國的學者，尤其是美國 J.F Magrina (演講題目:Robotics and Ovarian Cancer)，在全世界有關 Robotic Surgery 領域中，為非常著名之醫師。Dr. Magrina demo 了 Robotic Surgery 在卵巢癌的可行性，此次發表之內容有可能是全世界第一個利用 Robotic Surgery 執行卵巢癌手術之報告，此報告提供了一些證據，讓我們相信卵巢癌是可以考慮使用 Robotic Surgery 進行手術，並依照手術複雜程度差異而有不同的考量。另外影響手術難易度的因素有很多，其中一項為肥胖，不論是腹腔鏡手術還是傳統開肚子手術都容易因肥胖而提高手術之困難度。一位加拿大學者在議程中報告肥胖的婦女利用 Robotic Surgery 成功完成子宮內膜癌手術，顯示 Robotic Surgery 似乎可降低因過度肥胖造成使用腹腔鏡手術或是傳統開肚子手術的困難度，且具有非常好的效果。而這結果非常吻合我們過去之經驗，過去經驗表示肥胖婦女進行 Robotic Surgery 後，復原都較為快速。除此之外，也有美國學者示範了使用 Robotic Surgery 進行整個骨盆切除手術，及單孔 Robotic Surgery。同樣來自美國並富盛名的婦癌科醫師 J.Bogges，則利用免疫螢光染色，將淋巴結染色，手術過程中藉由燈源的切換，可以明顯看出淋巴結是否有腫大或轉移之現象，這可視為 Robotic Surgery 的發展新方向。

下午參與之議程主要是針對卵巢癌的一些討論，第一篇為大陸學者所提出之研究報告，內容指出由卵巢癌化學治療後之病人中，找到 4 個基因可以作為預測化療後之病人復發早晚之指標，結果雖不令人意外但已具有相當的水準。過去至今，大陸學者在國際上表現之水準有明顯的進步，且進步之幅度不得不讓人刮目相看。其次，加拿大學者發現同一個病人之卵巢癌會因不同位置的細胞表現出不同的基因突變，即表示同一個病人同一個癌症，即時是同

一個癌症組織也具有異質性，因此治療上也就更加棘手。這次德國病理科醫師也提出他們的一個觀察結果，認為在卵巢癌的病理診斷上必須非常特別小心，發現在德國的許多醫療體系中，有些病人因為邊緣性的惡性，因此容易被過分診斷，而接受過度治療。當日傍晚所舉行的卵巢癌相關議題辯論，其中包含卵巢癌復發後進行手術的可行性、手術之最佳時間、手術目的及所謂手術後之最佳化學治療等等之議題。首先由美國、英國、德國及比利時等國之學者進行報告，再由與會人員提出不同看法。整體來說，復發性卵巢癌越晚復發越好，若復發範圍小，此時可視為最佳手術時機，但同時必須將腫瘤組織清除乾淨，至於受術後最好的化學治療則尚未有一致性的結論，若原先使用太平洋紫杉醇具有效果，再次復發亦可考慮再次使用。

2012.10.14 (日)

當日上午 Presidential Plenary Session 主要議題為子宮頸癌治療手術技巧，主講人為來自日本的 S.Fuji，為日本著名之婦癌科醫師，亦為此屆國際婦癌醫學年會之主持人。主要演講內容為討論子宮根除手術，並指出根除手術會因人而異，近幾年，隨著內視鏡等可將手術部位視野放大之術式，如 Robotic Surgery、laparoscopic 等皆降低過去傳統開肚子手術時部分因解剖學位置不易看清楚而造成之困難度，並期待未來可更明確的定義出子宮根除的範圍，使其具有一致性，有利於病人之術後照護。會中同樣來自台灣的還有長庚醫院的李奇隆主任。發表了利用腹腔鏡手術進行神經保留的子宮根除手術之經驗，在國際上可算是難度較高之術式。雖已強調教育訓練之重要，但因屬高難度且不易重覆的手術方式，其實用價值則有待商榷。另外來自德國、義大利及美國的學者針對同樣神經保留的子宮根除的手術則展示以 Robotic Surgery 取代腹腔鏡手術之案例，並表示以 Robotic Surgery 在神經保留子宮根除術上較具優勢。而目前職之子宮頸癌之患者，也大都採 Robotic Surgery 進行子宮根除手術，而患者復原之速度遠優於傳統其他手術。其中德國學者 R.Kimmig 提出一個新的概念：以胚胎發育角度取代過去以寬度定義子宮根除手術。認為子宮根除手術若把旁邊胚胎發育相同來源的組織一併切除，有助降低未來復發之機率，目前國際上僅有此醫療團隊發展此概念，但對於邊界的界定依然具有其困難度，因此短期內不易成為全球發展的主流。另外 J.F.Magrina 發現子宮根除術不論是否保留神經，手術時間相當，出血量也大致相同，約 100 多 CC，淋巴結取得的量差異亦不大，住院期間皆約 2 天，手術期間也未有太多併發症，併發

症的機率大約為 22%及 16%，因此認為利用 Robotic Surgery 進行神經保留的子宮根除手術確實具有高度的可行性。

一位美國學者發表了經由 TCGA 的 Project 所產出之卵巢癌 high grade serous 的 data，經由一些分析，指出 P53 在 96%的病人身上發現突變，另外有 9 個 gene 也有不同程度的變化，有 113 個在 copy number variation 有差別。而在我們實驗室擅長的領域-Methylation，則發現大概有 168 個 genes 有 Methylation 的改變。另外他們也作了一些 pathway 的分析，發現在 DNA 修補的 gene 可於一半的癌症病患中發現，NOTCH 及 FOXM1 的訊息傳遞途徑在此種 serous type 的卵巢癌發生過程中扮演非常重要的角色。有關 TCGA 的資料他們表示已放置網路上，可供有興趣者下載及分析。本研究團隊同樣也進行了小規模的甲基化基因的部分，目前正將我們與美國的 data 作不同程度的比對，希望藉由這樣的過程可以發現我們台灣卵巢癌特有的基因或基因甲基化的現象。

2012.10.15 (一)

上午的議程裡，其中有一場討論卵巢癌治療藥物中 platinum (鉑)的抗藥性的 symposium。與會中來自 Australia 及 Canada 的學者對於所謂抗藥性的定義提出一些討論。而目前抗藥性的定義大多以 progression free interval (PFI)來定義，但是 PFI 於臨床試驗時，容易受許多因素影響，如定義標準不一，也許根據症狀或 CA125 的量或是電腦斷層等影像來判定。對於抗藥性的病人，治療目的已非治癒而是緩解症狀，因目前尚無方法可完全治癒這些患者。意指臨床試驗中經過 2 次治療後症狀若還是持續惡化，則此種臨床試驗設計是有需要重新檢討及設計，對於未來我們新發展之卵巢癌藥物，可作為一個參考。

在有關卵巢癌的 Oral Presentation 中，來自 San Francisco 的 J.K Chan.利用 TCGA 的 data 來看所謂幹細胞基因表現的標記與卵巢癌復發之關係，共找到 15 個與癌症幹細胞相關的 gene，並根據其表現量高低觀察是否會影響卵巢癌復發及預後。結果發現 MUC4、ABCG2、CD44 及 NANOG 都與病人預後相關。經多變異分析之後，上述癌症幹細胞相關的 gene 亦為獨立的預後因子，因此認為癌症幹細胞之標記具有可作為卵巢癌復發之指標之可能性。事實上，以卵巢癌幹細胞為標記之概念，本研究團隊與美國 MIT 皆已於去年發表類似之研究報告，且根據研究內容及資料分析並不亞於如 UCSF 及史丹佛等名校。

另外來自法國的學者發表了一個有趣的研究報告。提出卵巢癌在發生的早期，輸卵管內

皮的一個變化，一個基因的不穩定，將 BRCA1 已突變的病人預防性的切除輸卵管及卵巢，經顯微切割取得之 DNA 進行 array CGH 之比較，同時比較端粒酶，發現在癌前期病變時，在染色體 19q、16q、12q、10q、11q 常有增加的現象，反之，在 3q、2q、11q 有減少的現象，端粒酶亦慢慢會有一些變化，結論表示在卵巢癌早期發生，尤其是 serous type 在輸卵管上皮開始變化時，這些基因體不穩定之現象早已存在。美國學者 Ken Daji 報告內容則是將 1987-2011 年的上萬個婦女所接受共 21 萬多次的超音波檢查之影像，變成一個 SCORE，發現若超音波檢查結合影像上特定的 SCORE，有助於卵巢癌偵測及卵巢癌預後。而台灣與美國相較之下，超音波檢查較為方便，因此卵巢癌的早期診斷上，台灣優於美國。

此次會議中國泰醫院的何志明醫師及台大醫院的鄭文芳醫師共同發表了卵巢亮細胞癌之研究分析結果。共作了 44 個基因的甲基化分析，同時也進行了一些功能性實驗分析，最後找到與存活率相關之基因 HIN1 及 CACNA1A，發現此 2 基因甲基化後，亮細胞癌預後會較差。與本研究團隊相較，我們則利用全基因體進行卵巢癌甲基化 DNA 研究，一次比較 3 萬多個基因，成果遠遠領先國內其他團隊。

2012.10.16 (二)

今天議程中安排了一個較特別的議題，主要為討論有關於卵巢癌的治療方法，屬較新的想法。內容在探討放射治療的角色。在 80 年代以前，其實就已開始有人使用放射治療，但由於陸續發現一些化學藥物治療效果不錯，且全腹放射治療又擔心骨髓抑制太嚴重及一些腸胃道併發症，因此逐漸被放棄。最近幾年，越來越多證據顯示放射治療其實在卵巢癌治療上還是具有一定程度上的效果，尤其是一些特定型態的卵巢癌，或是經化學治療後失敗的病人，所以卵巢癌患者經化學治療後仍有殘留腫瘤組織時，即可考慮放射治療。未來卵巢癌分子或基因的特性更明確後，某些特定卵巢癌也許會對放射治療較敏感，這些人就可以同時考慮使用化學或放射治療，我們也將思考如何將放射治療結合至我們的研究中以開創一個新主題。另外由比利時學者發起的一項討論，提到卵巢癌 platinum sensitive 的病人，於第一線主要使用 platinum 治療時，若未獲得 complete response，這些患者接著再使用 PLD 或是 TRABECTDIN 這樣的藥物繼續進行治療，則有機會得到較好的治療效果。但目前台灣並沒有這些藥物進口，因此若接著使用台灣現有的第二線藥物治療，或許也可達到同樣的效果。

以往卵巢癌型態判別大都於手術後以型態學來確認，而來自加拿大的學者在報告中則提

到利用卵巢癌患者術前以切片方式取得的很小的組織，並用 250 個基因的表現量來界定組織型態，但此種界定型態的方式，本人則存疑其結果是否具有意義，同樣方法是否可套用於其他癌症，也無法證實。來自比利時的學者針對目前卵巢癌不論型態但相同治療的方式亦提出質疑，他們利用許多分子突變基因來說明不同型態卵巢癌則有不同基因突變狀況，不同基因突變狀況對於藥物應該會有不同的反應，所以未來應依分子突變的不同給予不同的藥物。但對何種藥物對何種分子突變會產生效果目前則尚屬未知的領域。

一個結合亞洲、歐洲及美國共 14 個 center 所完成的研究-卵巢癌的第 3 次手術對於患者存活的影響。一般患者於第一次手術後復發是否進行第 2 次手術已具爭議，而此橫跨三大洲多中心之試驗卻探討第 3 次手術之意義，雖然結論並不令人意外，表示腫瘤組織清除越乾淨，患者預後越佳，對於是否值得再次手術目前則尚未有定論。但若同時具備良好的技術、術後照護及醫病溝通，即可將再次手術列入考慮。

韓國的學者在會中則比較了正子攝影與 CT 或 MRI 在卵巢癌早期診斷的準確度。結果顯示正子攝影具有 76%的準確度，CT 或 MRI 僅具有 50%的準確度。相較之下正子攝影雖具較高的準確度，但同時成本也較高，以目前台灣現況，還是以 CT 或 MRI 為主，正子攝影主要會在手術前確認復發範圍時使用。

利用血裡的 MICRO RNA 來區分是否為惡性卵巢腫瘤則是由美國的一個研究團隊提出。其研究規模不大，僅收錄 56 個病人，但於術前、術後及追蹤時皆取得血液，並找到幾個 MICRO RNA 已可在術前辨識是否為卵巢惡性腫瘤，雖此項研究尚在初步階段，但極具發展的可能性。日本學者也發表了一項有趣的研究成果。利用一般正常老鼠的卵巢上皮找出 EpCAM，發現其具有一些幹細胞的特性，並利用 siRNA 減少 P53 的表現，再利用病毒輸入 Oncogene，如 c-Myc 及 K-Ras，這些細胞則可以在卵巢組織中長成腫瘤中的卵巢癌幹細胞，這結果再再顯示 P53 在卵巢癌(尤其是卵巢癌幹細胞)生成的重要性，且提供了一個強力的證據支持所謂利用卵巢癌幹細胞治療的概念，意指需完全殺死卵巢癌幹細胞才能達到完全治療的概念。

最後是由加拿大學者提出的一篇報告，說明一位沒有症狀的婦女而進行卵巢癌篩檢的利弊得失為何。他們整理現有文獻，針對無症狀之婦女使用 CA125 或超音波是否可以達到早期診斷或降低死亡率作綜合分析，結論顯示並無幫助。但在台灣目前現有之醫療及保險生態下，考慮抽血、腫瘤指標及超音波檢查之方便性後，大多會在無症狀下進行卵巢癌篩檢。

三、心得及建議

國際婦癌醫學會年會在國際上為2年1次的盛會。世界各國在婦癌專科領域中具舉足輕重的研究學者皆會受邀出席此會議，許多研究團隊也希望藉由此機會交流彼此研究成果，尋找合作夥伴。與會過程中，職深刻感受到台灣不論在婦癌研究領域或是臨床經驗及技術上，其實並不比國外差，尤其在分子生物標記的領域，本院之研發，更勝一籌。但本院相對於此領域之投資不足，未能獲得更先進之設備，成熟人員之留任亦欠缺誘因，不利長遠發展

在臨床上，無論是手術精緻度或是術後復原速度，Robotic Surgery儼然已成為未來手術發展的趨勢，若再結合本研究團隊發展之早期檢測與治療預後的個人化醫療生物標記，對於卵巢癌患者無非是一大利多。因此國內醫護人員Robotic Surgery相關之教育訓練已是勢在必行且急迫。本院為台灣領先引入Robotic Surgery之醫院，為推動台灣Robotic Surgery之重要動力。然，其他醫學中心跟進之速度亦超乎預期，對新型設備與人員訓練大舉投資，並拓大對學界之影響力。全亞洲之Robotic Surgery才起步不久，若要展現本院為國際級之醫學中心，在人員交流與鼓勵措施宜有更具體與彈性的作法，未來若能提供足夠的資源及協助平台以爭取辦理此類國際大型會議，不僅可提高國際間交流的機會，對於台灣國際上的能見度實有莫大助益。然而面對崛起的中國，中國夾其醫療市場的優勢，影響不僅在經濟上，亦反映在學術組織的運作決策上，如何加強學術上的領先優勢，以質取勝，在未來的國際學術學會中，爭取對等地位，將是走入國際社會必須繼續努力的課題。