

出國報告(出國類別：開會)

參加2012年第10屆亞洲太平洋甲狀腺學會
國際年會 (10th Asian and Oceania Thyroid
Association Congress: AOTA) 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、科主任

派赴國家：印尼

報告日期：101年11月5日

出國時間：101年10月21日至10月24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(主要為甲狀腺癌與甲狀腺功能亢進病患)、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 2012 年第 10 屆亞洲太平洋甲狀腺學會國際年會 (10th Asian and Oceania Thyroid Association Congress: AOTA)，於 10 月 21 日~24 日在印尼巴厘島舉行，本次會議重點是亞太地區國際甲狀腺臨床與研究之成果交流，並邀請歐美專家參與甲狀腺癌治療之論壇，聚焦於最新的臨床指引與實證醫學將新知轉化在患者照護層次的重要步驟，課程內容涵蓋甲狀腺腫瘤基因體學、甲狀腺癌症生化學並且特別結合近年來在分子影像新技術與藥物的進展，藉此次會議提供亞太地區國際有志於甲狀腺基礎乃至於臨床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。

今年會議選在印尼巴厘島舉行，該地是亞洲最漂亮而有特色的觀光勝地之一，其特有的文化風采與自然風光每年吸引上百萬位來自全球各地的旅客。但是印尼也是缺碘嚴重國家，過去曾有對外貿易需求數十萬噸含碘食鹽進口的記錄，以滿足該國民眾需求（註：印尼民眾對含碘食鹽的需求每年達 140 萬噸），也因此其民眾因缺碘罹患甲狀腺疾病為數不少，所以在此舉辦學術年會也特別有意義！會議安排由亞洲各國甲狀腺學術團體聯合舉辦，會議中約有上千人參與，主要為從事甲狀腺研究的醫師、相關醫技、科學家及產業人士，亞洲國家參與人士以中國大陸和韓國人數最多，本次年會對於去年日本核電廠輻射外洩可能導致未來甲狀腺癌發生增加的議題也有著墨，從基礎的腫瘤基因體學探討癌病致癌、侵襲和轉移的調控機制到醫療照護都深入探討。

目次

封面	1
摘要	2
目次	3
本文	
目的	4
過程	4-9
心得及建議	10-13

本文

一、目的

參加會議的主要目的是希望瞭解目前亞太地區國際甲狀腺臨床與研究之最新發展，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 2 篇論文：

1. 甲狀腺癌病患使用人工甲狀腺促進素之腸胃副作用分析 (Characteristics and Analysis of Gastrointestinal Adverse Effects in Thyroid Cancer Patients Use Recombinant Human TSH)
2. 『恩慈』使用 Sorafenib 於晚期甲狀腺癌病患:初報 (Compassionate use of Sorafenib in treatment of advanced thyroid cancers: preliminary results)

二、過程

三軍總醫院核子醫學部譚鴻遠醫師於2012年10月21日至24日在印尼巴里島參加2012年第10屆亞洲太平洋甲狀腺學會國際年會 (10th Asian and Oceania Thyroid Association Congress: AOTA)，以下是會議結束後撰寫的回國報告。亞洲太平洋甲狀腺學會成立於 1975 年，相較於美國甲狀腺學會(成立於 1923年)、歐洲甲狀腺學會(成立於 1965年)、拉丁美洲甲狀腺學會(成立於 1974年)屬較晚成立之甲狀腺研究團體，但與各甲狀腺學會團體有緊密的聯繫。亞洲太平洋甲狀腺學會目前兩年一次會議，本次大會在印尼巴里島舉行，從10月21日至24日為期4天，舉辦地點為 Discovery Kartika Plaza Hotel，由印尼 Padjadjaran 大學醫學院內分泌學科承辦。

^職鴻遠從台北 10 月 21 日搭乘長榮航空前往印尼巴里島已是午後，於晚間參加大會之開幕演講『AOTA 過去、現在與未來』(AOTA Past, Present and Future)，內容除了回顧歷史

與陳述演變，接著就預測甲狀腺臨床與基礎研究的未來方向，其中兩大改變最為顯著：

(1) 發表論文的國家從過去以日本為主逐漸被韓國(42%)與中國大陸(21%)取代

(2) 發表論文的內容從過去的甲狀腺腫大等流行病學調查與病理學為主改變成以癌症診療新技術與研發為主，而且對於臨床照護指引的修正有詳細的介紹，由於甲狀腺癌在各國都有發生率上升的趨勢，因此也成為本次會議之焦點。

本次大會安排之主題演講包括：

(1) 今年大會的 Keynote speech 由美國 Sloan Kettering 癌症中心 Tuttle 教授主講甲狀腺癌依據風險評估之放射碘治療，長久以來放射碘的使用是遵循 “One size fits all” 之原則，但近來強調根據復發風險，死亡風險以及治療效力，訂定每個人的治療方針，尤其在診斷後必須動態式的評估 (dynamic assessment)，Tuttle 教授舉了兩個病例，一例為 T1bNxMx 但甲狀腺球蛋白 (Thyroglobulin, Tg) 小於 1 ng/mL，另一例 T2N1bMx 但有 Tg 有變化讓全場參與討論，頗受好評；另一 keynote speech 的演講者是日本的 Nagasaki 大學 Yamashita 教授主講核意外和甲狀腺疾病，他就今年福島 (Fukushima) 核意外醫療援助分享經驗，包括撤離、掩蔽，以及如何控制食物鏈，至今之統計無急性輻射傷害病例發生，而碘片也無需全面發放，民眾甲狀腺曝露劑量評估其實甚低，綜觀所有報告，福島事件遠低於車諾比事件，但是前者對社會、心理及經濟的衝擊是相當大的，所以甲狀腺學者要了解此點，在回答低劑量輻射傷害之問題必須以透明(transparency)及可信賴的(reliable)態度面對大眾。

(2) 如何預防甲狀腺疾病是亞太會議傳統之重點，過去強調碘營養之補充以預防大脖子 (goiter)，現今另一大社會問題是核電廠林立衍生的甲狀腺威脅。類似日本福島核意外

事件不可不防，一旦核意外發生，輻射塵移動至少 50~60 公里，至少 20 天無法散卻，如何預防使用碘片，極為重要，在亞太區核電廠仍在擴增，碘片相關議題勢必不會退燒。在缺碘的議題上，印尼的 Djokomoeljanto 教授特別舉印尼經驗為例，過去因為缺碘導致呆小症是印尼重大健康問題，但自從使用口服碘化油（主要花生油），情形已有改善。此外，碘鹽逐漸普及也改善缺碘之問題，但潛在兩大威脅包括市場無碘鹽的流通及製造工廠加碘程序不完備，仍需進一步注意。目前在印尼統計已有 21% 地區屬高碘攝取區，但仍然有 4% 小孩受低碘之威脅，另一方面約 37% 人民碘攝取略為不足，預計 2015 年完全改善。

(3) 甲狀腺功能亢進(甲亢症)常用的藥物之一 Prothiouracil (PTU) 常造成輕微至嚴重不等之肝毒性，比利時 Glinoeer 教授在本次會議中提出呼籲，隨著甲亢病患越來越多，PTU 引起的肝臟異常的報告也增加不少。以美國為例，21 年間 13 名幼兒造成嚴重肝衰竭，在非孕婦之成人也有相當數量之案例，有趣的是女性比男性為多，美國 FDA 特別將此列為警告，在亞太區則缺乏完整之調查報告。甲亢症是一種古老的疾病，其治療不外乎內科、外科、核醫科三種治療，意即抗甲狀腺藥物，外科部分切除及以放射碘治療。日本東京 Ito 醫院 Sekiya 醫師報告使用抗甲狀腺藥物會干擾放射碘治療之效果而且可能會有長期服用導致之副作用，主要包括肝臟傷害、皮膚起紅疹、關節痛、發燒、白血球下降，但最有趣的是停藥後再使用時副作用不一定發生。其實，甲亢症最難處理的是葛瑞芙氏眼突，日本 Kurume 醫學院 Hiromatsu 等學者發表將葛瑞芙氏眼突利用 MRI 及臨床症狀分爲七級(0~6)，0 級無症狀，1 級為無症狀但可見眼瞼後退，MRI 發現提瞼肌水腫，第 2 級軟組織水腫，MRI 發現上下眼瞼脂肪堆積，第 3 級實質突眼，大約 4 分之

1 的甲亢症未經治療有此症狀，第 4 及眼球外肌肉受損，會造成複視，兩眼球無法共軛，第 5 級為角膜受損，由於缺乏閉眼保護，造成 10~17%的病人有此問題，第 6 級為視神經受損，包括視乳頭，水腫等…，如果類固醇治療無效，兩週內須緊急手術(減壓)。在研究方面，目前發現 TSHr 基因調控可能可用於突眼症之治療。

(4) 代謝疾病症候群是現代人的文明病，但也與甲狀腺的研究極為相關。英國學者 Brabant 特別報告甲狀腺自體免疫疾病與代謝症候群基因關聯性，包括 CTLA4、PTPN22 等，甚至 TSHr 都有研究，事實上甲狀腺素與葡萄糖和脂肪代謝極為相關，透過能量消耗的調控保持身體代謝正常，因此甲亢或不足都會引起代謝症候群，而當今代謝症候群盛行率日高，是否可以利用甲狀腺素作為治療值得研究，但澳洲 Topliss 教授對於甲狀腺素的濫用提出見解，自從 1981 年就有報告利用此該藥物利尿及減重，但造成心臟疾病之危機，也有報告使用狀腺素治療憂鬱症，效果仍然未定。

(5) 甲狀腺癌診療是討論最多的話題，也包括了甲狀腺結節的篩選評估。甲狀腺結節與癌症不能畫上等號，但如何確診仍然有很多意見。韓國放射科學者 Kwak 分析甲狀腺結節何時應該穿刺提出幾點建議:1.內容物為混合部勻稱，2.回音性相對偏低，3.微鈣化，4.邊緣不規則，5.形狀呈現高大於寬徑，6.血管增生。義大利 Pacini 教授提出甲狀腺癌診療新指引建議 (1.風險評估分為低、中、高三級，但在低、中風險可延遲評估 8 個月。 2.放射碘治療在低、中風險病患，可以人工甲促素結合低劑量進行 30 毫居里，已發表於 2012 年 5 月之新英格蘭醫學雜誌。 3. 在長期追蹤方面，頸部超音波比全身放射碘掃描更有效)。誠如大家所知甲狀腺癌晚期放射碘之治療其實無效，大家所期望之標靶藥物一直在試驗中，韓國 Yonsei 醫學院 Ahn 醫師提出韓國之經驗，主要是 Sorafenib 以

及 Sunitinib 等二期臨床試驗結果，初報極為樂觀(>70% response rate)，但有些副作用，例如手足皮疹反應、及高血壓等。另一位韓國學者 Kim 則提出利用 RAS-RAF-MEK-ERK 以及 PI3K/Akt/mTOR 訊號途徑之調控可以改變晚期甲狀腺癌之生長以控制癌病，因此標靶藥物之研發仍大有可為。韓國天主教大學 Jung 教授表示甲狀腺癌症之判斷應加入 BRAF 以及 PET/PTC 突變偵測(乳突癌)或者 PAX8/PPAR γ 重組偵測(濾泡癌)，RAS 突變(濾泡變異)這些分子變化會改變甲狀腺癌的癒後,因此是個人化醫學的重要標記。

^職被大會安排在10月22日下午於發表壁報處備詢，今年亞洲太平洋甲狀腺學會國際年會共有口頭報告論文36篇，壁報論文129篇，台灣五篇獲選(包括職之兩篇如前述)另有成大黃士銘教授，馬偕醫院鄭醫師、長庚林仁德教授等發表，綜觀仍以韓國人及中國大陸為最大宗(分別為40%及20%)，當然有些內容時為重複之概念，但該國家企圖主導亞洲太平洋甲狀腺學會國際年會之想法，昭然若揭，我們不可不慎因應，職謹鴻遠應邀於大會承辦之衛星會議報告甲狀腺癌放射碘治療傳統vs. 注射人工甲促素之經驗由於三軍總醫院擁有規劃良好之隔離病房，服務病患眾多在亞太區頗具規模，我們的統計資料獲得與會人員深刻讚賞，傳統式治療可能造成寫意生化異常(AST、ALT、BUN、Cr、K等)但人工甲促素過於昂貴無法普及，是需要考慮的問題。人工甲狀腺促進素在甲狀腺癌病患可以促進TSH上升做為在治療後追蹤的輔助工具，包括抽血檢查甲狀腺球蛋白及放射碘的掃描。人工甲促素使用於甲狀腺癌病人的術後追蹤可以避免病停藥造成體內的甲狀腺素不足之甲狀腺低下的症狀；但卻有少數患者會引腸胃副作用(惡心或嘔吐)，自 2007至 2010,我們有1257例甲狀腺癌病患接受放射碘的掃描，其中157次掃描使用人工甲狀腺促進素，26 次(16.6%)發生腸胃副作用，大部份 (19/26) 屬於第一級但是有3次 (11.5%) 為第三級(24小時內發生6次嘔吐)，總共 22例甲狀腺癌病患發生

腸胃副作用，相關因子包括女性 (21/22 例) ，BMI低於20 (15/22例) ，年齡及轉移病灶無相關性，但有5 例甲狀腺癌病患至少曾使用人工甲狀腺促進素兩次，其人工甲狀腺促進素僅於限碘飲食時發生而於追蹤甲狀腺球蛋白時常(無限碘飲食)並無腸胃副作用之發生，我們的研究發現女性及低BMI可能為人工甲狀腺促進素腸胃副作用之危險因子，但限碘飲食之角色值得進一步研究。

^職因須配合返國航班無法完成全部議程，於 10 月 24 日上午提前收拾行李搭機返國，於 10 月 24 日晚間返抵臺灣桃園國際機場。

三、心得及建議

(一) 甲狀腺節結與癌症臨床指引及相關研究之資訊量已大幅成長，其中對我們台灣醫療體系甲狀腺照護有不少的影響，相關(核醫內分泌及外科病理等)學會與機構應該要特別留意以下幾點：

1. 甲狀腺癌分類過去依其細胞來源與病理型態分為(1)乳突癌(佔75~80%)、(2)濾泡癌(佔10~15%)、(3)髓質癌及(4)未分化癌等(其他還有罕見的淋巴癌、轉移癌)，但因分生標誌之發展且可能影響其疾病進展的速度、轉移的方式、治療方法及癒後程度，因此國內是否應該討論就其細胞不同分子表現而訂定風險程度 (risk stratifications) 值得研究。且由於大多數甲狀腺癌是屬於濾泡細胞病變衍生來的，這類甲狀腺癌癒後最大的決定因子是其分化程度，典型的乳突癌和濾泡癌仍保有Na⁺/I⁻ symporter的表現而呈現較好的分化程度，手術切除後放射碘輔助治療常有不錯之效果；但有時候如果細胞未經控制隨著時間久遠有可能轉變(去分化或退化)而成分化差的甲狀腺癌，此時吸收碘的能力喪失，侵犯與轉移能力隨之增加，患者的存活就大幅下降(五年低於50%)。由於分化差和分化良好的甲狀腺癌可能同時存在，如果未能警覺就有可能誤判而做出不當處置。

2. 各國報告發現微小甲狀腺結節其實很普遍，但如何區分其良惡性卻是診斷上一大挑戰。以往強調要特別注意的是大於1公分或有特殊型態(例如微鈣化、正子葡萄糖攝取等)的甲狀腺結節，或有一些不好的徵兆(如聲音沙啞、吞嚥異常等)以及個人史(輻射曝露、飲食碘攝取缺乏、原本有甲狀腺炎等疾病)或家族病史(具家族甲狀腺癌傾向)會要求病患進一步評估。但歐美目前提出基因分子檢測如 Afirma[®] Gene-classifier test (已上市之Veracyte 公司產品)，亞洲國家只有韓國有機會測試，其結果仍然未知，我們是否應該引進值得觀察。

3. 由於真正引起甲狀腺癌的原因仍不清楚，但可能與下列因素有關：比較有實證的主要是幼兒時輻射線曝露與家族遺傳因素(約20% 甲狀腺髓質癌是基因異常所引起的，而乳突癌最近的研究也發現部份與遺傳有關)，其他包括飲食中碘攝取過量與不足、女性荷爾蒙刺激、十字花科蔬菜之飲食、煙草、酒精、壓力等都有研究報告，但無一致的結論，因此除了避免幼兒時不必要輻射曝露，因此議題與國內核電發展管制有關也值得相關單位進一步討論。

4. 診斷甲狀腺癌臨床上最常用的是在超音波的引導下，對懷疑的病灶部位進行細針抽吸細胞學檢查。細針抽吸細胞學檢查是目前被臨床認定最簡便、也是最主要用於診斷甲狀腺癌的檢查法，醫師利用空針穿刺病變部位，吸取少量的細胞，經染色後在顯微鏡下觀察有無癌細胞。此檢查精確度不錯但必需注意因為樣本的適當性(如抽取部位、取得細胞之代表性與抹片過程之良窳)而衍生之偽陰性結果，此外也有不少案例是無法逕下診斷，因此有所謂疑似惡性(意即50-75%可能惡性)或無法決定(15-25%可能惡性)。過去有些病理醫師的報告陳述“無惡性細胞發現”其實可能包括了樣本不適當或無法決定等情形，因此容易造成外科醫師的誤解，也讓臨床處置有所偏差。參考歐美國家提出之甲狀腺細胞病理學Bethesda報告系統重新訂定合乎國內之規範應該可行。

5. 甲狀腺癌的分期過去有很多方式，但其意義也有爭議，目前多數逐漸採用美國癌症協會(AJCC)第七版對於甲狀腺癌分期TNM(腫瘤-淋巴轉移-遠端轉移)系統。分化甲狀腺癌會先以病患年齡做為分期的界線，小於45歲僅分兩期：(1) 第一期：不論腫瘤大小或是否淋巴轉移，只要沒有遠端轉移(M0)；(2) 第二期：有遠端轉移(M1)。45歲以上病患的分期方式則依 (1) 腫瘤大小或有無侵犯週邊組織分為T1~T4，(2) 是否有淋巴轉移分為N0 或N1及 (3) 有無遠端轉移分為 M0或M1，簡單來說只要腫瘤大於4公分或有淋巴轉移或侵犯週邊組織就是三期，

而遠端轉移或侵犯重要組織就是四期。通常期別高之甲狀腺癌預後差，但是年齡低於45歲雖然期別低之T3到T4 (侵犯甲狀腺外的組織)也相對不佳，其復發率高又容易產生去分化之細胞，或可能有併存之分化差的細胞使這些低期別的甲狀腺癌存活下降。因為部分學者認為甲狀腺癌分期在臨床上有時不實用，所以另外提出以復發及死亡風險做為處置之依據。國內對此也應該要有所共識例如採用TNM(腫瘤-淋巴轉移-遠端轉移)系統加上復發及死亡風險之分級。

6. 臨床上對於甲狀腺癌選擇不同的治療組合，通常除了考慮疾病本身，也會參考病患意願和院所醫療能力做考量，其中碘131同位素(又稱作放射碘)治療針對分化型甲狀腺癌在藉由大量甲促素 (TSH)之刺激其原本之吸收碘的能力後，使得具破壞性的放射碘能像標靶治療般的精確的被甲狀腺癌細胞吸收，進而殺死癌細胞。然而，放射碘治療使用時機和劑量在不同醫療院所會有不同的見解。尤其國內法規訂定治療時病患接受之劑量>30毫居里時需要住院隔離，導致會有部份醫療院所因設備不足而無法給予充分劑量，建議病患可以請主治醫師轉院，但國內相關規範與放射劑量記錄仍待加強。

(二) 甲狀腺癌的研究有以下幾點可供參考：

1. 癌症幹細胞研究是未來腫瘤研究之方針，甲狀腺癌亦不例外，癌症幹細胞已被證實在腫瘤的抗藥性或抗輻射性是至關重要的。科學家認為仍然存在以下問題：**epigenetic** 變化是否直接有助於甲狀腺癌幹細胞的形成及他們如何與基因在轉化過程中合作變化？

2. 另外一個重要議題是臨床甲狀腺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，甲狀腺癌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？誠如分子影像用在其他腫瘤動物模型的觀察也可以推演到病人接受治療的反應，因此如何轉譯相當重要，現今常用的小

動物正子斷層掃描 (microPET)，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。

近年來我們台灣的甲狀腺癌發生率也是逐年上升，如何發展臨床與學術整合再進一步與相關產業接軌是未來目標之一。甲狀腺節結或腫瘤是常見的問題，但甲狀腺癌卻是臨床癌症照護相對較不被重視的一環，主要原因之一在於統計上其存活率相較其他癌症為高，然而甲狀腺癌在近年來女性十大癌症發生率排名第六，因此病患族群並不罕見而衍生之醫療照護問題上仍有其重要性，此外甲狀腺癌因為其屬性係內分泌器官腫瘤，與其他惡性腫瘤之病程乃至處理情形有時差異甚大，因此有其獨特性，甲狀腺腫瘤的診療需要各類專科醫師的密切合作，包括內科（術前診斷）、外科（手術）、核醫科（功能、腫瘤影像及同位素碘-131治療）、病理檢驗、腫瘤、放射診斷等專家一起提供甲狀腺腫瘤患者最適切的醫療照護。