

出國報告(出國類別：開會)

美國婦癌醫學會年會

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：美國

報告日期：102 年 3 月 26 日

出國時間：102 年 3 月 8 日至 3 月 14 日

摘要

2013年美國婦科腫瘤學會年會(2013 SGO The Annual Meeting on Women' s Cancer)之主辦單位為美國婦科腫瘤學會。此學會在婦科癌症領域中佔有重要之地位，其宗旨在於提供教育機會並鼓勵研究，國際上重要之期刊“Gynecologic Oncology”(SCI)即為其出版刊物，同時在臨床的部分除了交流彼此間的臨床經驗外，對於病人照護更是大家非常重視的議題。2013年婦科腫瘤學會年會(2013 SGO The Annual Meeting on Women' s Cancer)對學會會員或是在婦科癌症領域之專業人士都是非常具代表性之活動。職很榮幸有機會以海報發表方式將近幾年來之研究成果發表於此次會議中。主題共2項:卵巢癌起始細胞之甲基化圖譜中鑑定為預後生物標記的甲基化DNA(Methylomic Profiling of Ovarian Cancer Initiating Cells Identifies DNA Methylation as a Prognostic Biomarker)及藉由藥物篩選發掘抑制卵巢腫瘤起始細胞之抗癌藥物niclosamide(Drug Screening Identifies Growth inhibition of Ovarian Tumor-initiating Cells by Niclosamide)。第一項議題主要與卵巢癌檢測之生物標記有關，後者則與卵巢癌治療相關，未來期待能實際運用於臨床，提高卵巢癌的早期發現率及改善其預後治療效果。

目次

壹、本文	頁碼
一、目的.....	(4)
二、過程.....	(5)
三、心得及建議.....	(12)

一、目的

卵巢癌由於時常發現得較晚，且目前致病的原因尚未明確，而預後治療效果不佳使得卵巢癌成為婦科癌症中致死率最高的癌症之一。因此，卵巢癌若能早期發現，早期治療經由個人化醫療即可改善目前之狀況。因此本研究團隊於卵巢癌之早期篩檢及個人化醫療方面已有初步成果。且因部分成果也已申請專利，希望透過此次會議，尋找未來可能的合作夥伴或授權對象，同時，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

3/9

今天早上的第一個 Scientific Plenary，主要為一個臨床試驗的結果發表。首先在 GOG240 的試驗中，比較了許多不同藥物的組合對於復發性卵巢癌的治療效果。經過多組試驗結果比較後，發現最後還是 cisplatin 加上 paclitaxel 效果最佳，雖然有些加入 bevacizumab 後有增加部分人的存活率，但是是否值得為了增加存活率而大大提高費用仍是值得爭議的問題。

第二個主題主要是日本的臨床試驗 JGOG505 探討第四期的子宮頸癌預後分析，再復發或第四期子宮頸癌目前來看也是一樣，從早期的 cisplatin 到後來的 cisplatin 加 paclitaxel 到後來的 bevacizumab，結果三種結合藥及二種結合要比較後，結論還是以 cisplatin 加上 paclitaxel 效果最佳且最穩定。

第三個報告則為 Phase II 的評估，評估 cisplatin、bevacizumab 及 paclitaxel 在治療晚期內膜癌的一個報告，發現使用 2 種或 3 種藥的治療效果是差不多的，結論認為可以進入第三期的臨床試驗，但依本人之觀點則認為 3 種藥並不見得優於 2 種藥，並物應該進入第三期臨床試驗。而這個 phase II 的臨床試驗將來可以作為我們藥物研究實驗設計的一個參考。接著的報告為來自歐洲的第三期臨床試驗，包括德國、法國、荷蘭、瑞士、西班牙、比利時及希臘等等國家等合作的結果，主要是探討現有的化學藥物是否要加入 bevacizumab 在復發性卵巢癌而且對 platinum 抗藥性的癌症治療效果及副作用。治療過程除了化療在加上 bevacizumab 用了 15mg/KG，平均 progression free survival (PFS) 可以從 3.4 個月增加到 6.7 個月，在腹水的部分加了 bevacizumab 血管新生抑制劑也可以改善，而且病人的副作用也比較小，所以能接受比較多週期的測試。所以未來再復發抗藥性的卵巢癌可能除了原有的 arrangement 之外，可以再加上 bevacizumab 來改善病人的症狀。

接下來則為韓國所發表的 phase II 的結果，主要是腹腔內加熱的化學治療的方式。在手術後的卵巢癌病人身上，經由腹腔注射 cisplatin 75mg/m² 在 41.5°C 及 90 分鐘的情況下，可以治療手術後殘餘的卵巢癌細胞，有相當不錯的結果。這是一個 prospective phase II study。並將依這樣的結果進入第三期臨床試驗。同時，在美國的 GOG 也針對晚期卵巢癌患者的腹膜內化學治療作了一個長期的存活分析，結合二個臨床試驗結果 GOG172 及 GOG114，共

876 個病人平均追蹤 10.7 個月，結果顯示，發現，有做腹膜內化學治療病人的 progression free survival (PFS) 可以從 20 個月增加到 25 個月，整體存活率可以從 51 個月提高到 62 個月，表示腹膜內化學治療有助於長期存活。

另外一場具教育性質的 Educational Symposium，由來自 Memorial Sloan-Kettering 的 Doug Levine 及 Harvard Medical School 的 Christopher 所主持的，提到希望透過 TGCA 的 data 能有新的發現。其中從 TGCA 的資料找出卵巢癌的 Signaling pathways 及找到一些老藥 repurposing 的用途。

另外，紐約哥倫比亞大學的 H. Dinkelspiel 提出了一個報告，同樣利用 TGCA 的資料去做卵巢癌 master regulators，對 cisplatin 主要為找出抗藥性調控的分子為哪些，與前一個報告比較，同樣都做了一個很複雜的分析，除了 TGCA 的 data 之外，我們也 generate 了許多這類資料。

接著為來自佛羅里達的 N. Bou Zgheib 報告，主要為找出早期內膜癌病人快速淋巴結轉移的原因，利用 TGCA 的 data 做了一個多變異的分析，找出 10 個基因 4 個蛋白，這幾個基因分別來看，都可以當作未來治療的標的。

來自 MD Anderson Cancer Center 的 A. Sood 所發表的，他們利用 TGCA 的 data 及 gene expression signature 來做出一些預後的預測，把所有資料的前 2/3 作為 Training 的 set，找出可能有關係的基因及其標準之後，在使用後 1/3 並人體作為驗證之用。共找出 46 個基因與預後有關，其中有幾個基因，如 PP2MC(PDP1)，這個基因是在 pyruvate 變成 acetylcoA 過程中很重要的一個酶。

下午很重要的 Session 是在討論婦科癌症 genetic 基因檢測的部分，從臨床實務上的運用來考慮，主要主持人為 MD Anderson 的 Karen Lu 及 University of Washington Medical Center 的 Elizabeth Swisher。這 2 位都是在基因檢測中具有相當地位的人。在 MD Anderson 的部分，他們已經建立了一套病人的” Education Form”、” Consent Form” 及檢測的” Testing Form”，其實在過去，這都是我們一直在思考基因檢測需具備的東西，因此如果我們有需要，他們很願意提供作為我們的參考範本。在卵巢癌的基因檢測上，主要是 BRCA1/2，RAD51C，RAD51D，BRIP1 這幾個主要的基因，但這些檢測基因要如何準確的 counseling，這真的需要一些訓練。其中基因檢測部分，有一種藥 PARP inhibitor 抑制劑。

這次會議中有需多卵巢癌治療上的討論，主要這種藥可用於在 DNA 修補出現問題時，反之，若 DNA 基因修部未出現問題，則此種藥療效較差。所以若以基因檢測作為用藥參考將成為個人化醫療重要的一部分，目前 PARP 抑制劑已進入第三期臨床試驗，所以這些基因檢測的配合用藥顯得越來越重要。

中午則為 Robotic Surgery 的特別報告，指出許多困難手術如卵巢癌手術都可已經由機械手臂手術完成，子宮頸癌及內膜癌更是如此。但是若為晚期卵巢癌，則建議先進行化學治療後再進行機械手臂手術，清除腫瘤組織。

另外有一場報告為 GOG 的 Study，討論第三期(III C)卵巢癌在 retroperitoneal 的淋巴結需要拿多少才算乾淨，也就是說一個 optimally debulked 清除大部分腫瘤組織後，後腹腔的淋巴結清除的範圍是否與預後有直接的影響，根據此次會議發表之報告顯示，即使清除乾淨卵巢癌組織，淋巴結還是需要清除的完整，可有助於病人預後。

3/10

Sunrise Seminar 主要是探討 TGCA data mining，從美國 TGCA 合作的 data 來看，從中可發現許多資源，主要是經由演講者 Memorial Sloan-Kettering 來解釋此 data 基本的架構及網站上的資料，比較有用的為 UCSC 的 cancer genomic hub 或是經由 IGV 以視覺方式看讀序列的 data 或是 UCSC 的 genome browser 也是可參考的工具，另外還有 CGWB 的 cbio cancer genomics portal 也是非常好用之資源，利用上述提到之網站或工具等資源，有利於未來比較 TGCA 與我們之 data。這方面的資訊都已陸陸續續發表於各研討會或大型國際會議中報告，因此若要使用這些資料發表與論文中，需加緊腳步。

接著，來自 Duke University Medical Center 的一位學者” Andrew Berchuck 也提出他的意見，如何將經由 genome 產生之結果轉換成具有臨床意義，所謂 clinical translation of signature 是否可提供病患實質上的幫助。目前雖然沒有立即可以用的 signature 和藥物，但未來透過 genome research 也許有機會找到新的治療標的，若找到新的治療標的，就有機會能善用 genome signature。另外，Dr. Berchuck 提出一個很好的說法，過去將基因體畫成一個 Circle Plot，

可以將基因體的基因表現、突變及轉位劃成一個圓形的圖，但是如何簡單解讀這個圓形的圖呢？他提出 genetic autopsy 的一個概念，也就是將基因體作一個解剖，作為一個基因體

的特性，這是一個非常好的想法。也許未來我們每一個病人，每一個組織都可以做成每個人他自己的 genetic autopsy。這個 lecture 的 Sloan-Kettering 和 Berchuck 主要分析的都還是 gene expression 的 data，至於 Methylation 的 data，在 TCGA 中目前狀況並不是太好，至於原因並未多作說明。

早上第一個 Scientific Plenary 主要內容微發表臨床試驗之報告。其中，第一場為 PARP inhibitory 在卵巢癌的第一期臨床試驗報告，PARP 在 phase I 試驗中為口服之藥物，可作為我們現在研究中某種藥物未來進行臨床試驗的一個參考。另外紐約大學亦發表了卵巢癌第二期臨床試驗報告，其實驗設計可作為將來我們藥物研究的參考。另外有關於 MEK-1/2 inhibitor，MAPK 抑制訊號已在許多癌症中被提出可能有效，但在此臨床試驗，單一 MAPK 抑制效果並不是太好，表示訊息傳遞相當複雜，未來需要更多的抑制劑同時使用。接著，MD Anderson 提出一個 Phase 0 的研究，研究標的物為降血糖藥物 metformin 作為新診斷子宮內膜癌可能的運用，且發現 metformin 可能是干擾代謝之原因，在卵巢癌或其他癌症有治療的效果，因此希望透過臨床試驗，知道是否對新診斷子宮內膜癌有無影響。首先，先取得治療前之腫瘤組織，再服用 metformin 七天以上，接著進行手術，對服用前後之組織作比較，比較組織中 metformin 的訊息傳遞是否會影響組織中的細胞，透過細胞免疫染色發現，AKT 分子的磷酸化確實受到改變，這是一個非常有趣的實驗。

同樣來自 MD Anderson 的 R. Coleman 提供了一個很好的構想以病人為中心的觀點來判斷病人可以接受的臨床試驗，這是網路上的 一個調查，若某種治療藥物很貴或是副作用很高，增加多少存活率才是病人所期待或接受，結論是病人會希望有 5 個月以上存活率或是減少復發延長 5 個月以上。另外，有 1/3 的患者對於副作用或增加存活率並未有很大的興趣。因此透過病人的觀點來看，提供了一個藥物發展思考的方向，未來也許有機會看看什麼才是台灣的病人所期待。

之後，這屆 SGO 的 chair “Ronald D. Alvarez” 的一個回顧，經由此演講可以看到 SGO 的轉變、成長與未來的展望，又是如何成為一個學術的 leader，需要非常多的投入與興趣同時感謝許多學者及同事的配合及協助，是一個非常優秀的領導者。

Poster Section

其中來自康乃迪克大學婦科腫瘤教授帶領的一個團隊他們發表了卵巢癌幹細胞 CD133 與

automaton 之間的關係，與我們目前研究內容很相近，因此於會後彼此作了交流，且對我們目前的研究結果相當感興趣，希望未來與康乃狄克大學能有機會合作交流。

參加了來自 MD Anderson 的 P. Ramirez 發表了其手術經驗的報告，同時撥放手術影片。利用開腹的手術清除血管內甚至已長到心臟的腫瘤，同時結合胸部及腹部的手術，這是一個相當困難的手術，但因透過團隊合作而完成。職在過去亦曾遇到類似問題，經各科相關主治醫師討論後，認為風險過大，因此未進行手術。而這次 MD Anderson 的醫療團隊將其經驗分享，相信這將對許多醫療人員有絕對幫助。

接著，由來自 Johns Hopkins Hospital 的 A. Tergas 分享他們使用單孔腹腔鏡手術進行子宮頸的 radical 根除手術及淋巴結手術手術經驗來探討他們的可行性，雖然可行但難度相對較高，因此若要使用這種手術方式恐怕需要累積大量的手術經驗。

來自 Renown Regional Medical Center 的 Peter Lin 則是發表了用 Robotic 進行 Posterior exenteration 的骨盆挽除術，另外包含腸子的吻合手術，手術難度不低，證實 Robotic Surgery 是可以做為這種手術的方式，但此類型手術畢竟少數，其實只要是開腹可以執行手術，也可以用 Robotic 替代。

另外，曾經受邀來本院演講的 R. Holloway 則分享了用 Robotic Surgery 切除脾臟的手術經驗。其實本院的手術經驗與國外相較，我們並沒有相差太多。

來自西班牙的 L. Chiva 則報告了一個在上腹腔切除淋巴結的手術，由於手術位置為上腹腔，因此手術的傷口也就會比較大。Massachusetts General Hospital/Harvard University 由 D. Boruta 代表的醫療團隊則提供了用單孔內視鏡進行早期子宮頸癌的根除手術報告。結論如前所述，利用單孔進行微創手術並非不可行，而是需要許多的經驗來成就這高超的技術，且推廣不易。

來自於 Cleveland 的 K. Levinson 報告了用達文西機械手臂進行 total exenteration 也就是全骨盆挽除術，切除部位包含了膀胱，子宮及大腸，所以同時也要重建一個新的膀胱及大腸的吻合手術，這可算是婦科類的大手術，一樣可以用 Robotic 完成這類手術。雖然我們在過去也有類似的病人，但我們並未進行同樣方式的手術，因為這種大型手術需跨科部包含了泌尿外科，大腸直腸外科，婦產科來執行，執行面上會有一些困難。

在此次會議之前，職因參加數次國際會議而早已結識來自韓國 Dr. Lee 則分享了利用達

文西手術做神經保留的子宮根除手術，特別將骨盆底部 sacral plexus 腰椎的神經分的乾淨且將淋巴結拿得很完整，當然這都是解剖位置相當確定，但他本人也提出這樣的一個大手術在臨床上是否具有意義的疑問，至於病人術後恢復情況，Dr. Lee 也未將詳述。但就技術而言，達文西手術可將解剖位置確認清楚是可行的。

同樣來自韓國的 Dr. Nam 報告了用腹腔鏡進行早期子宮頸癌但腫瘤較大的手術，與一般基本的 radical 根除手術相較下，差別在於有部分手術需從陰道下進行，並不完全從腹腔鏡執行，同樣雖證明此手術方式可行，可做為教育等 Show Case，不適合當作常態性的手術方式。

3/11

本次主要海報展示的主題為卵巢癌起始細胞之甲基化圖譜中鑑定為預後生物標記的甲基化 DNA (Methylomic Profiling of Ovarian Cancer Initiating Cells Identifies DNA Methylation as a Prognostic Biomarker) 及藉由藥物篩選發掘抑制卵巢腫瘤起始細胞之抗癌藥物 niclosamide (Drug Screening Identifies Growth inhibition of Ovarian Tumor-initiating Cells by Niclosamide)。第一個主題主要內容為展示本研究團隊在甲基化 DNA 的研究成果，根據研究數據，我們發現甲基化 H 基因為具有潛力的預後生物標記，將來有機會可作為個人化醫療之參考指標。第二個主題則是發表有關卵巢癌治療藥物之新發現，研究結果顯示，結合 niclosamide 與其他針對癌細胞代謝的化合物將可加強癌症治療效果。由於經由此次成果展示，接觸到未來有機會授權之公司，同時也找到合作的對象，有助於為來生物標記於臨床上之運用。

3/12

來自 UC Irvine Medical Center 的 R. Eskander 則發表了 GOG (A Gynecologic Oncology Group) 的報告，卵巢癌病人於手術後，到底要隔多久的時間才適合進行化學治療，間隔時間過長是否會影響病人預後，而所謂“適合”的天數一直是個具爭議的問題，此次報告則提出，手術後如果間隔超過 25 天再接受化療的話，對病人的存活率有不好的影響，現場來自歐洲的醫師提出個人的經驗，曾經有病人在術後 4 天內為化療，則殘餘的腫瘤組織會到處亂竄，因此認為化療時間應越快越好，雖然這樣的想法大家都能接受，但是實際 debulking 後的病人通常非常非常的虛弱，需要一點時間恢復，能夠盡早恢復到可以進行化療的狀況當然最好，但是常常因為病人狀況不允許，依 GOG 的報告為 25 天才會造成影響，但在本院的經驗中大約

在數後 7-10 天就會安排化療，因此不致於影響病人的治療效果。

另外則是韓國 Samsung 醫學中心提出的一個報告，他們結合了 3 種止吐藥來評估這若同時用對於卵巢癌病人接受化療後的止吐效果是否會比較佳，雖然結論為正面，但是此三種藥價格較高，基於成本考量，現場有人提問是否真的有需要使用這麼貴的藥，還是使用原來的藥物即可，效果差異沒那麼大。所以這其實是見人見智的問題了，向來醫療品質與醫療花費間的爭論至今也尚未取得一個平衡。依本院案例，目前是使用 2 種止吐藥，第 3 種止吐藥則需要病人自行負擔。

最後一個重要議題就是漿液性卵巢癌的來源，在過去幾年來，尤其是漿液性卵巢癌並非卵巢部位造成的，主要是輸卵管造成的，這樣的進展就衍生出許多不同的想法。

首先是來自 University of South Alabama-Mitchell 的 R. Rocconi 提出一個方法，認為卵巢癌病人有可能因為輸卵管分泌物經由子宮頸分泌物中發現，所以他們試圖利用蛋白質體的方式利用像子宮頸抹片的方式取得液態檢體及某種蛋白質，再用蛋白質體方式檢測，準確度可達 88%，而技術也已授權給某家公司，將來是否發展成為卵巢癌篩檢的標記也是值得觀察。接下來則為 Brigham and Women's Hospital 著名病理學家 C.Crum 所發表，他解釋輸卵管的上皮從正常慢慢倒變成癌前組織進展到卵巢癌的一些證據，在 PNAS 上發表某一些胚胎組織的標記如 Krt-7 在子宮頸的鱗狀上皮跟柱狀上皮的交界可以發現，表示有一些幹細胞的存在。他用了 3 個幹細胞的 Marker(krt7, PAX2, FOXJ1)去染輸卵管上皮不同程度的表現，建構出一個流程圖來區分輸卵管卵巢癌跟癌前期的病變，這部分與我們正在進行的研究非常的相關，可能相關的文獻還需細讀，與我們卵巢癌幹細胞做適度的結合，觀念上是很重大的進展，也是這次大會中，個人發現除了臨床病人照護外，研究觀念上最重要的一個報告。未來也希望與病理科合作討論，在病理解剖取樣上，輸卵管的取樣方式可能需要改變，由橫切改為縱切，這樣才能完整看到輸卵管上皮的一些病變，根據 C.Crum 的報告，他認為 krt7 positive 比較像輸卵管上皮的幹細胞，有纖毛的幹細胞在演變成癌症。

Mayo Clinic, Rochester 也報告一個很有趣的現象，為了證實輸卵管可能是卵巢癌的來源，所以分析了來自 Rochester 流行病學資料，因為手術不論是何種方式而切除輸卵管的病人，確實罹患卵巢癌比例較低。

三、心得及建議

婦科腫瘤學會年會在婦科腫瘤領域中具有舉足輕重之地位。許多研究團隊紛紛藉由此大會發表期研究成果或是尋找合作對象。與會過程中，職深深察覺，其實國內之不管是研究或是臨床，皆部亞於國際著名的許多學術團體或醫學中心。如，來自 Harvard Medical School 的研究團隊經由 TCGA 資料的發現與我們的研究策略極為相似。而我們有關癌症代謝之研究有部份之內容與 MD Anderson Cancer Center 的部分研究成果之進展也旗鼓相當。

與會的同時，也激發了新的想法，其實最近我們實驗室從 stem cell 到 progenitor cell 得到的一些基因體的 signature，再將這些 signature 的與 TCGA 的資料作個比對，不管是基因表現或是甲基化的基因中所找出的 signature 是否可以從 TCGA 的 data 裡看到與臨床之間的相關。這些除了比對 TCGA 外，還有我們與美國合作之 MBD Seq 的 data，且不僅限於卵巢癌，此種幹細胞的 signature 可能會於許多不同的癌症看到相同的現象。國內而言，我們可以針對糖尿病病人及癌症死亡率，經由健保資料庫作進一步分析，可以提供一個不錯的報告。而台灣健保資料庫過去幾年來，有關卵巢癌也累計了相當多的資料，對於流行病學的分析，其實可以使用這樣的資源，來證明東方或是更大的族群是否也可以看到一樣的現象或是不同的結果，所以未來也許可以國家衛生研究院的老師討論，如何使用健保資料庫來分析婦科婦癌相關問題。國際上，我們可以將 TCGA 的 Methylation 及 gene expression 作一個相關比較，我們可以將 TCGA 的 Methylation data 抓到比較細，抓到 probe 的位置上，看看是哪一個位置的 probe 和基因表現較有關，這是甲基化 DNA 一直尚未解決的問題。

同樣，與會中也有值得我們學習或參考的部分。如，生物標記方面，雖然我們更勝一籌，但是在臨床運用端我們則可以參考國外之範本，除了建立一套病人的” Education Form”、” Consent Form” 及檢測的” Testing Form”，還有相關教育訓練，另外，台灣目前並沒有這些檢測的方法，雖然有部分公司已宣稱具有此類檢測，但檢測標準結至目前為止都尚未有評估的標準。未來我們實驗室是否要發展這樣的基因檢測確實是可以思考的方向。未來若有機會則可以於” 台灣基因醫學暨生物標記學會” 中提出與大家分享與討論。

臨床上，其中韓國所發表之報告提到腹膜內化學治療可提高整體存活率約 11 個月，但限於開肚子後須有一個密閉的循環系統，因此目前國內僅有萬芳醫院有在進行此醫治療，本院或許可以考慮作為將來發展的方向。而目前以達文西機械手臂進行婦科手術國內還是以本

院居多，此次會議中許多家國外醫學中心紛紛發表以達文西機械手臂手術進行卵巢癌手術之經驗，因此未來將考慮使用達文西機械手臂進行卵巢癌手術。

本院之婦科癌症研究，在甲基化基因的觀念與技術上，已經領先亞洲國家甚多，亦為台灣領先引入 Robotic Surgery 之醫院，為推動台灣 Robotic Surgery 之重要動力，如何保持持續領先，發揮本院對國際之貢獻，在國際學術學會中爭取對等地位，這都是值得努力的方向。