

出國報告（出國類別：開會）

2022 年國際兒童神經外科醫學會(ISPN)年會

服務機關：臺中榮民總醫院神經醫學中心兒童神經外科

姓名職稱：周育誠主治醫師

派赴國家/地區：新加坡

出國期間：111 年 12 月 5 日至 111 年 12 月 11 日

報告日期：111 年 12 月 28 日

摘要

我們於國際學術大會呈現少見兒童惡性腦瘤中的罕見報告，聯合多醫院的討論平台和實驗室，與國內外相關領域專家交流，歸功於臺中榮總團隊的合作努力，各級主管和同仁們的支持。本人自豐富而多元的大會議程中，參與聆聽兒童神經外科各領域演講、座談會，獲益良多。期望能得到支持，聯合兒童相關多專科、中興大學老師，共同建構中部長久的兒童腫瘤臨床治療、研究共進體系。本人將繼續與相關部科合作，於本院特色領域發展，為本院做優質的學術發表，培育後進，以永續經營。與病友團體合作，為本院舉辦衛教活動與普及推廣相關知識。參與國際義診，在醫學會促進爭取舉辦國際學術會議。

關鍵字：高度惡性、顱外、轉移瘤、兒童腫瘤、國際學術

目 次

摘要	1
目的	3
過程	3
心得	3
建議	9
附錄	10

一、 目的

1. 展現本院於相關領域的國際水準
2. 發表本院臨床成果和學術研究計畫成果
3. 掌握世界趨勢與發展關鍵，發揮多部科團隊的整合效益。

二、 過程

1. 發表海報論文「高度惡性神經膠質瘤顱外轉移」，此種病例為少見兒童惡性腦瘤中的罕見，預後極差，我們此次發表兩例，最近新增一例，從中省思和增益團隊治療、研究能力。

論文摘要

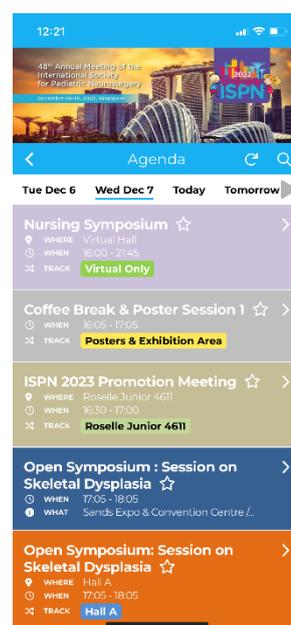
惡性神經膠質瘤是所有神經膠質瘤中極具侵襲性的亞型，神經膠質瘤顱外轉移少見。神經膠質瘤顱外轉移的可能途徑是血行、軟腦膜、淋巴播散或通過腦脊液分流。我們報告了兩例罕見的高度惡性神經膠質瘤在脊椎多發性顱外轉移的病例。一名 12 歲男孩患有水腦，MRI 顯示軟腦膜顯影劑增強（圖 1），最初懷疑是原發性中樞神經系統血管炎。內視鏡組織切片證實有側腦室和第三腦室、腦膜和右顱葉多發性高度惡性星形細胞瘤。8 個月後，他在頸椎和胸椎出現多處 H3 K27M 突變型瀰漫性中線神經膠質瘤顱外轉移。另一名 10 歲女童，診斷為顱內神經膠質母細胞瘤後，經 MRI、CT、骨骼掃描、SPECT/CT 發現有多發性脊椎、淋巴結、肺部顱外轉移。患者在確診顱內神經膠質母細胞瘤後分別接受了兩次腦部手術，間隔 5 個月，脊椎組織切片 4 個月，開放式脊椎手術 7 個月。她還分別接受了兩次腦瘤床放射治療和一次脊椎轉移瘤放射治療，標準化療及常規化療。如果患者有不尋常的臨床表現，則需要牢記高度惡性神經膠質瘤的顱外轉移，並透過多模式方法和治療進行處置。

2. 參加聆聽大會演講、兒童神經外科各領域講座、特別演講，榮譽嘉賓演講、午餐演講、工作網餐會等。

三、 心得

這次大會在新加坡，在大會前一天，我拜訪在鄰近的馬來西亞新山華僑，神經外科醫師學弟，了解他們的兒童醫療，包括兒童神經醫療缺乏的概況，也於大會中結識十年前曾來本院進修的印尼醫師。與會的台灣醫師來自國內數家醫學中心和大型醫院，有臺北榮總、台大、台北醫學大學、奇美、高雄長庚、義守大學等醫院共八位醫師，共同參與兒童神經外科界的國際學術盛事。在我國兒童醫療現有的資源下，感謝能得到支持，能持續進行國際級的臨床工作和學術研究。

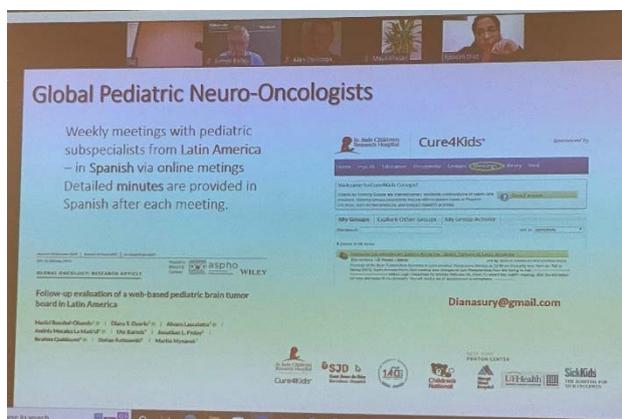
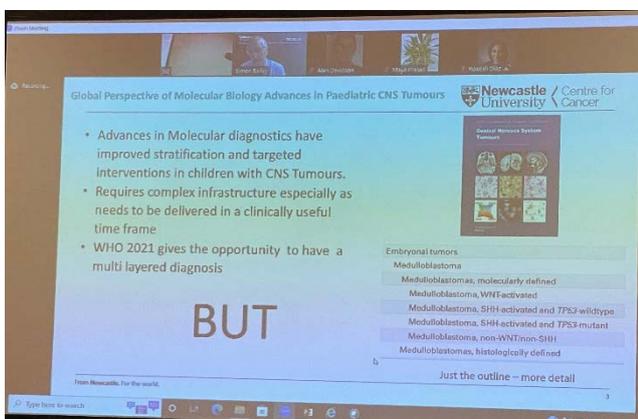
1. 大會架構：



第一天下午有大會前的腫瘤論壇－更新神經腫瘤學的分子生物學，大會分為兒童神經腫瘤、腦血管、骨骼發育異常、兒童脊椎疾病和脊柱裂、全球兒童神經外科、顱顏畸形、兒童癲癇及功能性神經外科等，數天議程從上午八點半到下午六點，內容豐富，APP 中的 agenda 如右圖。本人聽以上各方面的演講，把其中與我們發展方向有關的部分做重點分享。

2. 兒童神經腫瘤方面：

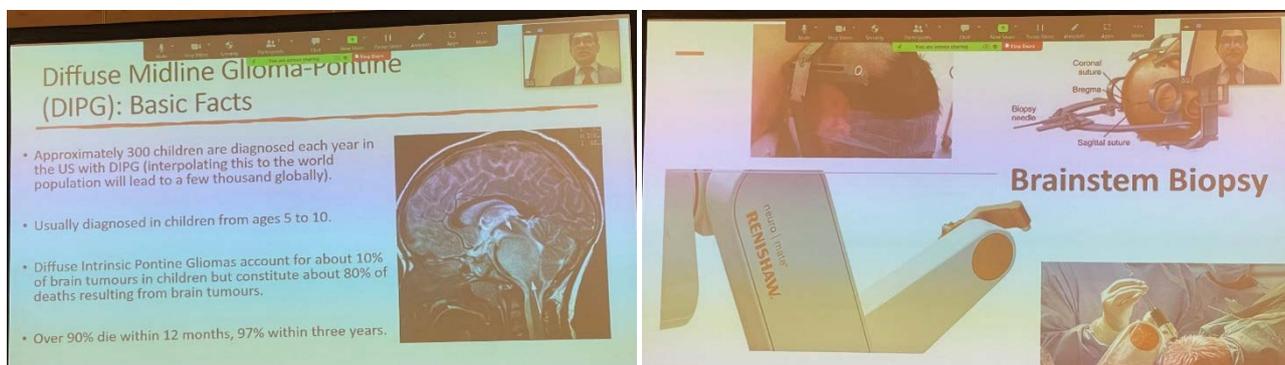
(1) 分子生物學在神經腫瘤的進展很快，診斷為多層次，有分子分型，如下圖左。足夠的分子診斷可幫助我們了解腫瘤的全貌，幫助我們找到合適的標靶藥物。WHO 對中樞神經系統腫瘤的分子診斷更新速度很快，世界各國都在努力追趕，大會中有中低收入的國家演講提到有些國家必需外送檢體做檢驗，有的拉丁美洲國家對於複雜的分子診斷，透過多國的線上會議，以共通的西班牙語溝通，形成完整的治療決策，如下圖右。



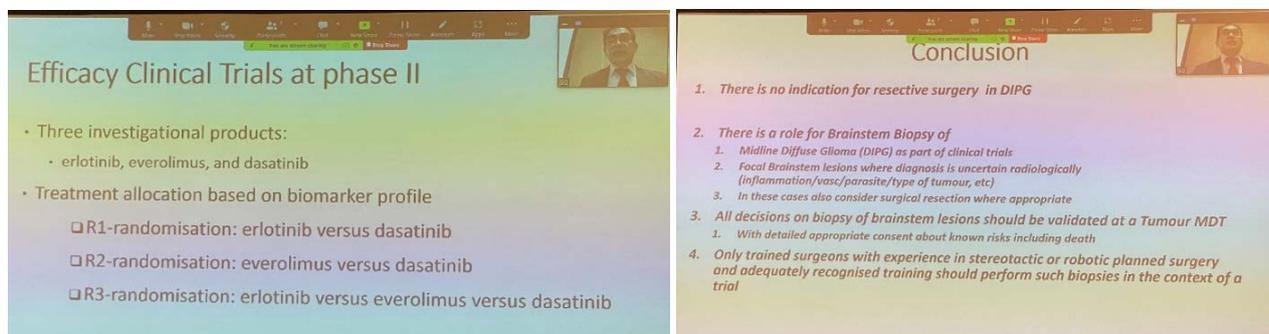
醫療經濟學是各國都要面臨的現實，思考國內現況，健保給付下能檢驗的腫瘤標記有限，需要各醫院合作，或透過研究經費支應相關分析，本院病理部與外院已有合作機制，兒童血液腫瘤也與國衛院有合作機制，本科和台北醫學大學黃棣棟教授的團隊、多家醫院的相關團隊，已有 AT/RT(非典型畸胎瘤樣/橫紋肌樣瘤)跨院的臨床研究計畫。AT/RT 為一種很罕見的惡性腫瘤，通常在患者的童年時診斷發現，患者以一至七歲兒童為主。針對難治的病例如 diffuse midline glioma (DMG, 瀰漫性中線神經膠質瘤)，已有線上跨院交流平台，使我們的兒童神經腫瘤團隊走在國際的趨勢上。

(2) Diffuse midline glioma 為一類少見的、侵襲性的且出現在腦幹中的兒童腫瘤，預後很差，平均存活不到一年，如下圖左。這類腫瘤攜帶著一種特徵性突變，即 H3K27M。這種突變影響組蛋白 H3，而組蛋白 H3 影響著整個基因程序是開啟還是關閉。我們這次在大會發表的論文其中的一例，即為 Diffuse midline glioma，由台北榮總病理部驗出 H3 K27M 突變。因神經腫瘤的試劑種類多，而有的診斷個案數那麼多，醫療經濟的考量，跨院合作有助於精準醫學，精確分子診斷、分型、治療，符合國際期刊要求來做學術發表。

英國醫師發表以機器手臂做腦幹活體組織切片，如下圖右，因腦幹的神經纖維密集，機器手臂穩定性高，2019 年我在 Johns Hopkins 短期進修時也觀摩過他們使用立體定位加機器手臂做電極植入、活體組織切片等，但需腦部手術用的機器手臂而成本高，可以現有的立體定位系統做腦幹活體組織切片，雖然風險高，為國內多數醫院使用的方法。

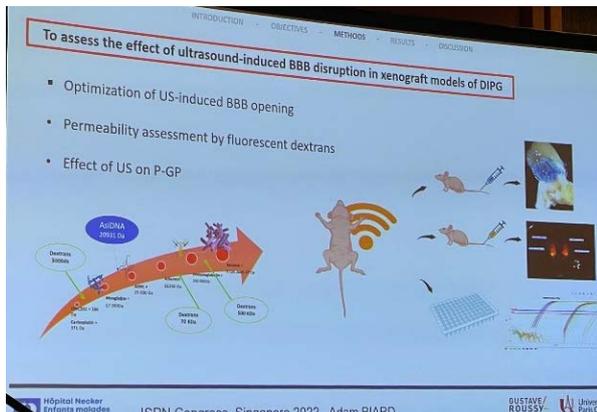
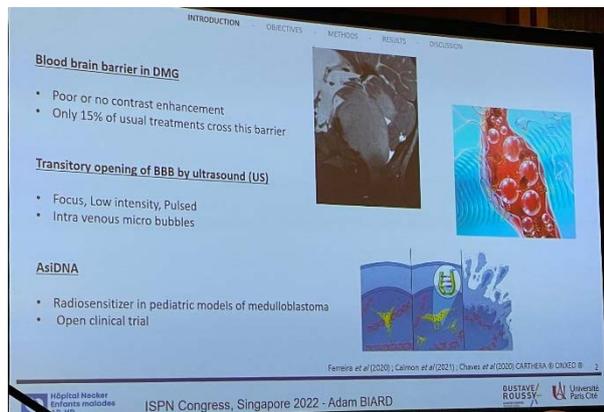


(3) Diffuse midline glioma 的臨床試驗，也由英國醫師發表，進入 phase II 的標靶藥物有 erlotinib, everolimus, dasatinib，如下圖左。他也分享了副作用很大，我們會追蹤這個英國臨床試驗的結果，作為未來我們團隊治療的重要依據。他的結論如下圖右，DIPG 為舊名，現歸類為 DMG，切除手術不是此腫瘤的適應症，需有經驗的醫師以立體定位或加上機器手臂，做腦幹活體組織切片。我們會鼓勵病童及家長同意手術，為預後極差的兒童腦癌找尋一線生機，尋求標靶藥物，因這已是國際的共識。

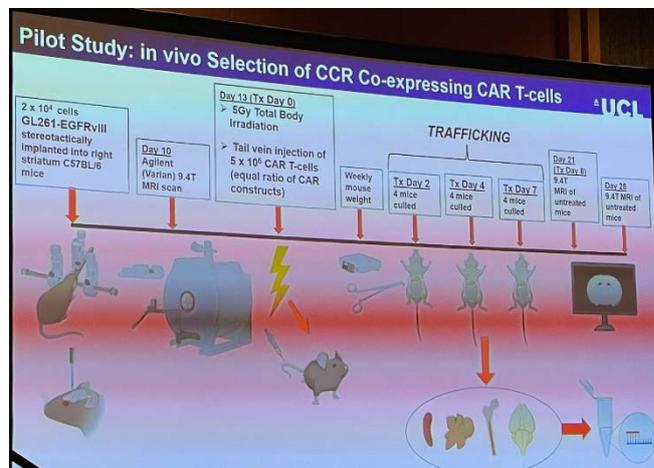
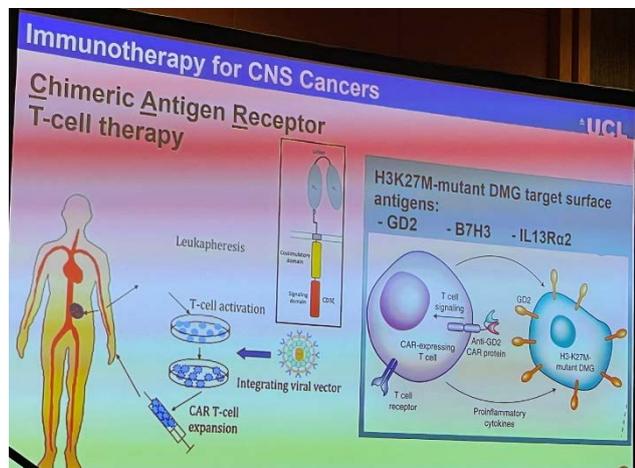


(4) Diffuse midline glioma 的動物實驗，由法國 Adam Biard 醫師發表，利用超音波將小鼠的血腦屏障(BBB)打開，讓試驗藥物進入腦細胞，如下圖。世界頂尖的加拿大 The Hospital for Sick Children 也有同類型的研究「MRI-guided focused ultrasound enhances drug delivery in experimental diffuse intrinsic pontine glioma」，在 MRI 導引下使用超音波將小鼠的血腦屏障打開[1]。2017 年我們以科技部計畫 MOST 106-2314-B-075A-005，建立起神經膠質母細胞瘤的「異位」異種移植小鼠的研究模型，發表「Phenethyl Isothiocyanate Inhibits In Vivo Growth of Xenograft Tumors of Human Glioblastoma Cells. Molecules. 2018 Sep 10;23(9)」[2]，拜本院與中興大學合作成立醫學院的機緣，今年暑期中興大學劉焜輝副教授主動與本科聯絡，想進行榮興合作計畫，他們已建立起難度高的神經腫瘤「正位」異種移植小鼠的研究模型，這是一種成功率低、成本高的研究模式，但因為更接近臨床狀況，研究成果較易為排序更好的期刊所接受，他們的實驗室已

和本中心幾位醫師合作，包括他本人和楊孟寅主任合作，他的夫人廖玟潔教授和我合作明年度榮興研究計畫 TCVGH-NCHU1127609，臨床前動物試驗-利用原位腦神經膠質瘤小鼠模型評估 PEITC 之功效與安全性，以顱內植入腦瘤的動物模式，努力有更高品質的學術發表。



英國 Louise Frances Steele Saukila 醫師發表 CAR-T therapy 的動物實驗，如下圖，義大利也有相關使用 Diffuse midline gliomas H3K27M-mutant 植入小鼠實驗模式[3]。這是更高深的研究，知道有此先進研究技術，學無止境，是我們未來的目標。聽演講完走出演講廳，國際大師黃棣棟教授問我有什麼心得，他以過去數十年建立臨床相關實驗室的經驗，要我按部就班，由易而難，逐步拓展。謝謝黃教授找國內各兒童神經醫療團隊合作，提供自己的計劃邀請大家參加，引領大家一起上國際舞台。

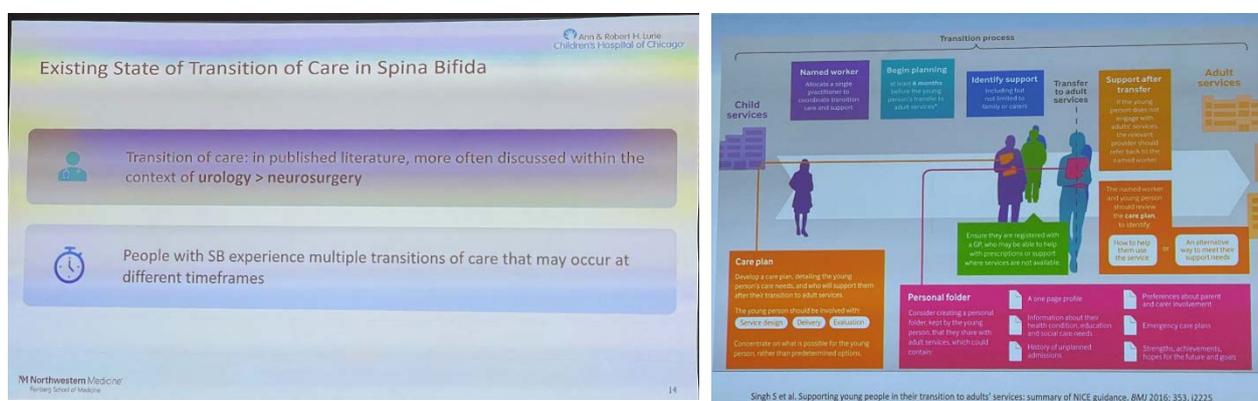


(5)今年十月兒童神經外科、兒童外科、兒童血液腫瘤科共同商討未來三科共同處置腫瘤的研究方向，列出優先順序，也當面至中興大學與廖玟潔教授、劉焜輝副教授討論。過去因北部有幾大兒童醫療歷史悠久、服務完整的團隊，中南部、東部（本人在花蓮慈濟醫院工作十一年）的兒科醫師都習慣、也安心將病童轉到北部，與北部團隊長期合作，所以手術檢體留在中南部、東部者少，保留在液態氮中腫瘤細胞更少。過去十年，本人於 2013 年到本院的第一年年底，先探訪各相關科成立多專科團隊進行治療、追蹤，自 2016 年開始收 biobank 檢體。預定明年度研究計畫（多年神經膠質瘤研究的累積）上軌道後，開始構思兒童神經外科、兒童外科、兒童血液腫瘤科的共同腫瘤研究主題，從細胞株實驗、動物實驗到臨床檢體的應用，

會請中興大學老師、相關有經驗醫師、老師幫忙，一起建構長久的兒童腫瘤臨床治療、研究共進體系，這是下個十年計畫。

3. 脊柱裂方面：

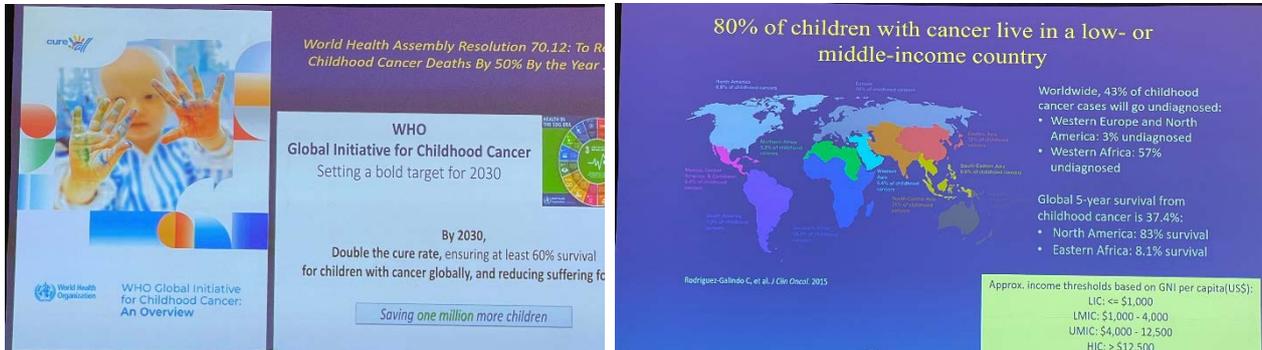
(1)大會中提的脊柱裂手術中神經監測，我們已與神經醫學中心內的功能性神經外科高手醫師長期合作，已符合國際規格做事，潘思延醫師近日赴美國長期進修，回國將會為我們帶來更多更好的手術中神經監測。這類病童個案數少，在我國一旦產前檢查發現開放性脊柱裂，因國情不同，夫妻多會選擇中止妊娠，出生後診斷出隱性脊柱裂，多數無症狀不需手術。我們聯合多專科包括神經外科、兒童醫學中心(新生兒、腎臟科)、兒童外科、放射線部、復健科、泌尿外科，自 2014 年 11 月成立團隊，提供全方位服務。照護的過渡是此方面會議的重點，從兒童到成人的相關科別，從文獻分析，泌尿議題遠多於神經外科議題，如下圖。



(2)這種先天疾病的團隊在歐美由兒童神經外科召集，在日本由兒童外科召集，在美國波士頓(哈佛醫學院)、約翰霍普金斯大學、阿拉巴馬州大學、加州大學等兒童醫院、日本順天堂大學醫院進修後，八年來的團隊運作經驗，病童有泌尿、腸道問題需決斷治療，往往需兒童外科、泌尿外科的專業，神經外科手術能影響神經發育的部分有限，本院在這種先天疾病的現況，適合走日本體系，才能大步前進。今年八月和兒童外科周佳滿主任商議，我們改變召集團隊會議流程，以病人的門診、住院需求專業科別為導向，重新整合，由黃勝揚醫師執行，加上(功能性)泌尿科新生力軍胡如娟醫師加入，診療效能提高。期望日積月累的多專科合作，團隊中未來能有脊柱裂的泌尿專家，如花蓮慈濟郭漢崇教授、台北慈濟楊緒棣教授等人，解決嚴重脊柱裂患者一生中最困擾的問題。本人曾跟郭教授學習神經泌尿研究，並發表「Characteristics of neurogenic voiding dysfunction in cerebellar stroke: a cross-sectional, retrospective video urodynamic study」於國際期刊 Cerebellum (London, England) [4]，未來會促成團隊往此方向研究發展。

4. 全球兒童神經外科方面：

(1)世界衛生大會 WHA 的決議 70.12：在 2030 年要將兒童癌症死亡降低一半，而八成患有癌症的兒童在中低收入國家，如下圖。這是件困難的任務，需要有能力、經驗、資源的醫師和組織，分享和支持其他需要幫助的國家。

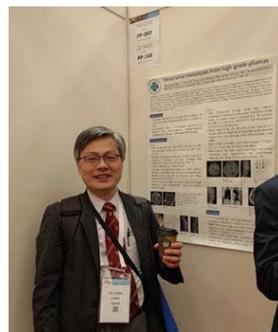


(2)全球兒童神經外科醫師只有 21%分布在西太平洋、東南亞，兒童神經外科醫師與兒童人口數的比率，以日本、新加坡最高，菲律賓、印尼最低，如右圖。配合政府的南向政策，我們可透過管道幫助東南國家的兒童、僑民。



5. 交流活動：

(1)這是疫情趨緩後的第一次實體的國際兒童神經外科大會，兩位前任理事長過去在線上交接，加上這次新選出的理事長為地主國新加坡籍，三位理事長同時在同一晚上交接，如下圖左，是歷史新紀錄。



(2)以海報論文和其他國家交流，也觀摩和與他國作者討論罕見病例和特殊研究，如上圖右。我國演講發表的有台大郭夢菲主任教授，和黃棣棟教授指派高徒台北榮總陳信宏醫師，未來我會繼續爭取演講發表，需努力使相關分子檢驗、實驗室有更進一步的發展。

(2)大會中和我在美國的其中一位良師益友，阿拉巴馬州立大學兒童醫院神經外科主任 Jeffrey Blount 教授（下圖左，左邊算起第一位）相見歡，我於 2008 年曾到他那裏參訪兩週，他領導國際脊柱裂防治團體，於世界到處推廣，他的團隊也以遠距方式指導越南醫師開顱顏畸形手術，熱心公益。本人為國際外科學會中華民國總會（International College Of Surgeons- Taiwan

Section) 院士，受到該學會世界理事長高雄醫學大學神經外科學關皚麗教授（下圖右，左邊算起第二位）邀請，計畫前往中美洲邦交國瓜地馬拉，參加她所領導醫療團進行國際義診，為期一週，發揮我們的良知良能，以團中唯一的兒童神經外科醫師幫助當地的兒童，期能為我國、本院帶去人道關懷和增加榮耀、光采。



四、 建議

1. 深化科部團隊及與病友團體合作：深化專科與專科之間的水平整合，集思廣益，分工合作，才能面面俱到，發揮團隊戰力。尤其是繁雜的兒童神經醫療，能完整提供相關科別的醫療專業，才能讓病童安心接受我們照護，不同科別互相轉介，能吸引病童在我們這裡治療。目前我們兒童神經腫瘤已經運作九年多，脊柱裂團隊已經運作八年多，此次參加大會心得和經啟發後的工作要項，也於兩個團隊會議中分享給好夥伴們，作為努力方向，如附錄。我們不僅做好臨床工作，也已伸出觸角，透過病友團體的力量達到衛教普及。
2. 繼續維護本院兒童神經外科臨床資料庫：自 2013 年開始建立資料庫，已依此在國內外各學術會議上發表，聯合相關專科努力蒐集兒童腫瘤的 biobank，未來繼續在國際發聲。
3. 聯合兒童外科、兒童血液腫瘤科、中興大學共同建構中部長久的兒童腫瘤臨床治療、研究共進體系。
4. 增進國際交流與參訪交流：透過大會學術發表，讓國際知道我們的能量，透過進一步的參訪交流觀摩，借重其他國內外團隊的經驗，助益我們在特殊領域的發展。
5. 培育後進，與世界同步。科內已有總醫師以兒童神經外科為志向，因國內環境的限制，依其他醫院的經驗，常有受訓者面對現實而改變志向。若此人心志堅定，我已規劃先讓此人到其他醫院觀摩我的師兄、老師→讀研究所→美加兒童醫院進修，未來和我並肩作戰，以永續經營。
6. 今年七月我國兒童神經外科醫學會理事選舉，感謝師長、同好支持，本人榮獲第一高票，並當選常務理事，依長幼有序，選舉後我已向高雄醫學大學師長，表達支持和協助對我照顧很多的蘇主任學長擔任下屆理事長，也感謝關皚麗教授過去在母學會神經外科醫學會理事長任內，提攜我擔任甄審委員。待時機成熟，我能擔任兒童神經外科醫學會理事長時，就能得道多助，順利推動會務。
7. 兒童神經外科醫學會理監事會已討論爭取舉辦國際會議，我會在常務理事或未來理事長任內，努力促成爭取承辦，為我國和本院增添榮耀、光采。

五、附錄

團隊會議分享工作要項

臺中榮民總醫院 兒童脊柱裂多專科團隊會議記錄

會議名稱	兒童脊柱裂多專科聯合討論會	
研討主題	<input checked="" type="checkbox"/> 個案討論 <input type="checkbox"/> 修訂診療指引 <input checked="" type="checkbox"/> 必要提報事件 <input type="checkbox"/> 核心指標 <input type="checkbox"/> 診療遵循率 <input type="checkbox"/> 年報 <input checked="" type="checkbox"/> 其他: 國際兒童神經外科醫學會年會心得分享	
主持人	周佳滿主任	
報告人	黃勝揚醫師	
日期時間	民國 111 年 12 月 22 日 中午 12 點 00 分至下午 1 點 30 分	
地點	外科部圖書會議室	
核心部科別成員	神經外科: 吳美芳 李育辰 周育誠 放射線部: 陳弘澤 復健科: 程遠揚 吳冠毅 王宇謙	兒童醫學中心: 李宜峰 黃永杰 泌尿外科: 王月明 兒童外科: 林國益 周佳滿 黃勝揚 陳建男
非核心 (科別)成員		
出席率	應出席科別: 6 實際出席科別: 6	出席率: 100%



參考文獻

1. Ishida, J., S. Alli, A. Bondoc, et al., *MRI-guided focused ultrasound enhances drug delivery in experimental diffuse intrinsic pontine glioma*. J Control Release, 2021. **330**: p. 1034-1045.
2. Chou, Y.C., M.Y. Chang, H.T. Lee, et al., *Phenethyl Isothiocyanate Inhibits In Vivo Growth of Xenograft Tumors of Human Glioblastoma Cells*. Molecules, 2018. **23**(9).
3. de Billy, E., M. Pellegrino, D. Orlando, et al., *Dual IGF1R/IR inhibitors in combination with GD2-CAR T-cells display a potent anti-tumor activity in diffuse midline glioma H3K27M-mutant*. Neuro Oncol, 2022. **24**(7): p. 1150-1163.
4. Chou, Y.C., Y.H. Jiang, T. Harnod, and H.C. Kuo, *Characteristics of neurogenic voiding dysfunction in cerebellar stroke: a cross-sectional, retrospective video urodynamic study*. Cerebellum, 2013. **12**(5): p. 601-6.