

出國報告（出國類別：進修）

德國什列斯威-霍爾斯坦邦暨漢堡大學 附設醫院進修

服務機關：臺北榮民總醫院 泌尿部
姓名職稱：主治醫師 魏子鈞
派赴國家/地區：德國 呂貝克暨漢堡
出國期間：108/10/2~109/6/8
報告日期：109/7/6

摘要

職按計畫於 108 年 10 月至 109 年 9 月，前往德國什列斯威-霍爾斯坦邦暨漢堡大學附設醫院，進行為期一年之進修；因 COVID-19 疫情德國合約終止，於 109 年 6 月提前回國。臨床實務部分，依循本部黃志賢主任擘劃之「攝護腺癌醫療中心」，針對三方面進行深度學習及操作模擬，包括關於診斷的核磁共振超音波融合定位之經會陰攝護腺標靶切片術 (trans-perineal MRI fusion-targeted ultrasound-guided prostate biopsy)、關於局部型攝護腺癌治療後復發之攝護腺特異膜抗原核子定位手術 (PSMA radio-guided surgery, RGS)、關於轉移型攝護腺癌之攝護腺特異膜抗原核子接位體治療 (PSMA radio-ligand therapy, PRLT)，以充實本院目前在攝護腺癌診斷及治療的光譜。基礎研究部分，除延續職目前於陽明大學臨床醫學研究所博士班攻讀之上泌尿道尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)研究外，進一步與德國合作發展跨種族的基因體學分析，以深化探討此一台灣地區性癌病之其他潛在病因及可能治療模式。

關鍵字：攝護腺癌、上泌尿道尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)、核磁共振超音波融合定位之經會陰攝護腺切片術 (trans-perineal MRI fusion-targeted ultrasound-guided prostate biopsy)、攝護腺特異膜抗原核子定位手術 (PSMA radio-guided surgery, RGS)、攝護腺特異膜抗原核子接位體治療 (PSMA radio-ligand therapy, PRLT)

目次

摘要	-----	2
目的	-----	4
過程	-----	4
心得	-----	6
建議	-----	8
附錄	-----	9

一、 目的

依循本部黃志賢主任擘劃之「攝護腺癌醫療中心」全方位發展藍圖，以充實診斷及治療的各類選擇與面向為目標；同時延續職於陽明大學臨床醫學研究所之博士班基礎研究，以基因體進一步深化探討上泌尿道尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)，分析此一台灣地區性癌病之其他潛在病因及可能治療模式。

二、 過程

在攝護腺癌的診斷上，針對 PSA 較高的疑似病人，傳統是經直腸超音波指引之全腺採樣型切片術。此潛在缺點有二：其一係因「經直腸」，故難以避免一定比例的感染風險，甚或死亡率，儘管甚低；另一為「全腺採樣」的模式，可能導致偽陰性或致多次切片的疑慮。針對上述原因，本院近年來率先台灣，發展核磁共振與超音波融合式之標靶型切片術(仍經直腸)，及利用「攝護腺健康指數」(prostate health index, PHI) 進一步綜合判斷，以優化攝護腺癌之診斷。而「經會陰」式的切片，除可大幅降低感染風險幾近於零，亦可克服部份經直腸所難以到達之懷疑部位(如尿道前的中線部分)。基於此，在德國什列斯威-霍爾斯坦邦大學醫院目前已全面改成「經會陰核磁共振超音波融合定位之攝護腺標靶切片術」(trans-perineal MRI fusion-targeted ultrasound-guided prostate biopsy)，如附錄一。職除了日常臨床的觀摩學習之外，亦曾把握機會親自操作，以熟稔相關細節與訣竅，同時累積經驗。

在局部型攝護腺癌的治療上，標準處置為全攝護腺根除手術；除傳統的剖腹開放術式，近年來機器手臂輔助式(達文西)已成主流。漢堡大學於泌尿部之外，單獨成立一「馬丁尼中心診所」(Martini-Klinikum)；其每年所行之達文西輔助式攝護

腺根除手術高達 2500 例以上，為歐洲之最，且超過美國梅約中心診所(Mayo Clinic) 及克里夫蘭中心診所(Cleveland Clinic)之加總。眾所周知的 PSA 係攝護腺特異抗原，無論良惡性細胞皆具之；而 PSMA 為攝護腺特異膜抗原，對於攝護腺癌細胞有更佳的專一性。近年來無論在影像診斷上，抑或合併核子接位體之精準治療(PSMA radio-ligand therapy, PRLT)，德國皆為全球之領航翹楚，臨床實務與研究報告皆先於美英法等。職除了於開刀房密集地觀摩學習諸位大師先進之手術，亦針對其近年來致力發展的「攝護腺特異膜抗原核子定位手術」(PSMA radio-guided surgery, RGS) 著墨深化，甚至把握機會親自刷手跟刀，如附錄二。因為攝護腺根術後，即便是局部型之期別，仍有一定比例的病人，在後續追蹤過程中，PSA 逐漸升高超過外科標準的 0.2 ng/ml，進展至所謂 biochemical failure 階段。此時因 PSA 不甚高，傳統影像或正子掃描恐難以確認復發之病灶所在。除了癌細胞可能不僅限於局部區域，使挽救型放射治療(salvage radiotherapy)未必收效；全身性的荷爾蒙治療亦可能使病人產生廣泛症狀，實則毋須。PSMA RGS 便是以新一代的 PSMA 影像為特異輔助，同時術中利用追蹤器探索懷疑病灶區域。雙劍合璧，以期術後的 PSA 再達 0.2 ng/ml 之下，可免除放射治療甚至全身性荷爾蒙治療，抑或將之延為後續可再使用之治療選項。

在轉移型攝護腺癌的治療上，一直以荷爾蒙治療為主軸；近十年來數種藥物在荷爾蒙抗性的轉移型攝護腺癌雖有長足進展，然而皆為廣泛性抑制觀念。基於「精準醫療」的概念，PSMA 除了做為診斷的特異工具，合併核子接位體之 PRLT 亦成為另一利器；其可能達到之「完全療效」(complete response, CR)，亦為現行藥物之所不能者。不似免疫治療對於轉移性腎臟癌或尿路上皮癌令人驚豔的 CR 成果，近年來免疫治療於轉移性攝護腺癌的療效一直相當有限，而 PRLT 不啻提供了另一契

機。然而，原定 109 年 5-6 月本院泌尿腫瘤多專科團隊成員 (核醫科林可瀚大夫、腫瘤內科賴峻毅大夫、泌尿部本人)共赴德國之計畫，不幸因 COVID-19 疫情而中斷延後；俟後續疫情狀況，再攜手完成。上述三項臨床發展，皆為目前本院所起步肇始中；台大與長庚雖 PSMA scan 已領先，然 RGS 及 PRLT 仍付之闕如。職本次進修之臨床主軸，依循本部黃志賢主任擘劃之「攝護腺癌醫療中心」全方位發展，針對整體光譜進行充實強化；以期成為台灣未來之首發與完善，惠於病人。

基礎研究部分，上泌尿道尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC) 在台灣占整體尿路上皮癌之三成以上，遠高於歐美之 5-10%。過去針對此一「國病」，除了抽菸與化學藥劑的危險因子東西方皆然，砷所造成的水汙染與中藥裡的馬兜鈴酸，則是台灣特有的癥結，其相關研究已成果斐然；然而基因體的全面分析，仍尚未充分。西方少數的全基因體文獻，亦僅限於白種人；且因屬罕見癌症，其為數未滿百例。職於陽明臨醫所的博士班研究，過去即聚焦於此；本次進修除了臨床實務，亦有幸在 Axel Merseburger 教授的指導下，進入什列斯威-霍爾斯坦邦大學實驗室研究 UTUC。同時幾經努力下，亦於回國前獲得台德雙邊互信合作的研究合約，如附錄三，可進行跨種族的 UTUC 基因體分析。如後續若順利有所得，將會是全球稀少之 trans-ethnic 貢獻報告；亦期對於台灣 UTUC 的成因與治療，能有所進一步研究成果。

三、心得

本次進修的價值在於：針對本院攝護腺癌診斷治療之全面性，進行深化的觀摩學習，以充實光譜的多方完整；延續之前陽明臨醫所博士班的既有主題，擴及至跨種族的 UTUC 基因體研究，以期對此「本國國病」與「西方罕病」更加剖析。

過往與現今的醫學界，眾之所趨，往往皆僅止於美國。然而針對攝護腺癌，尤其轉移性的、荷爾蒙抗性的晚期且複雜者，新型診斷之 PSMA scan 與專一特異的 PSMA-binding 同位素 Lutetium-177 治療，目前美國僅止於臨床試驗階段，然而德國非但超前，更可居全球之翹楚；其效果在晚期攝護腺癌甚至可達完全治癒，對於免疫治療相對較不敏感的攝護腺癌可謂另一里程碑。職竊以為，此類以基礎物理化學為本的醫學癌症治療，或許是為何歐陸德國得以領先之機。

上述的晚期荷爾蒙抗性攝護腺癌之診斷與治療，目前為台灣闕如，仍待引進。有趣的小插曲：進修期間，兩位北榮泌尿部的病人(來自黃主任志賢與張教授延驊)，藉由我恰巧在此的轉介，來德治療。雖關山千里，但病人臨床狀況皆有所改善與控制。除了有幸在國外進修仍能幫助病人，更希冀歸國後能使病人在台灣亦可同步，不必再越陌度阡。

除了醫學上的進修之外，我亦感於德式的「日耳曼堅持精神」。一方面凡事務求標準作業流程，在既定的運作下將因人而異的可能壓至最低；一方面在有所本的結構中，不忘反覆思考能否更加改善。這樣的「雙堅持」：何為不變？何為需變？使運作不僅趨於牢靠清晰，同時追求順暢維新。這樣的價值，在外科手術中非常受用，而基礎研究裡也「穩健」地激發靈感；個人相當喜歡浸濡於此氛圍！

職深深覺得：德國科學或醫療，非驚好強求異，但求精準踏實。無論臨床或基礎，其研究往往在於探尋：如何邏輯合理的對於病人或病況分門別類、如何在無疑處進而提問區隔。追求數量累積與熟稔精煉固然重要，同樣不可或缺者在於深度的思索辨別、見微知著。

四、建議事項

1. 經會陰之核磁共振超音波融合指引式攝護腺切片，雖然操作上較繁複，且需手術室麻醉，但仍有部分病人需要且適合

針對部份經直腸所難以到達之懷疑部位(如尿道前的中線部分)需要克服者，或是過去經直腸切片曾嚴重感染之病人，又或首次切片但身體虛弱感染風險高者，又或多個標的病灶需切片耗時且疼痛等等，都是此一術式的相關考量，以提供攝護腺癌診斷的選項齊備。

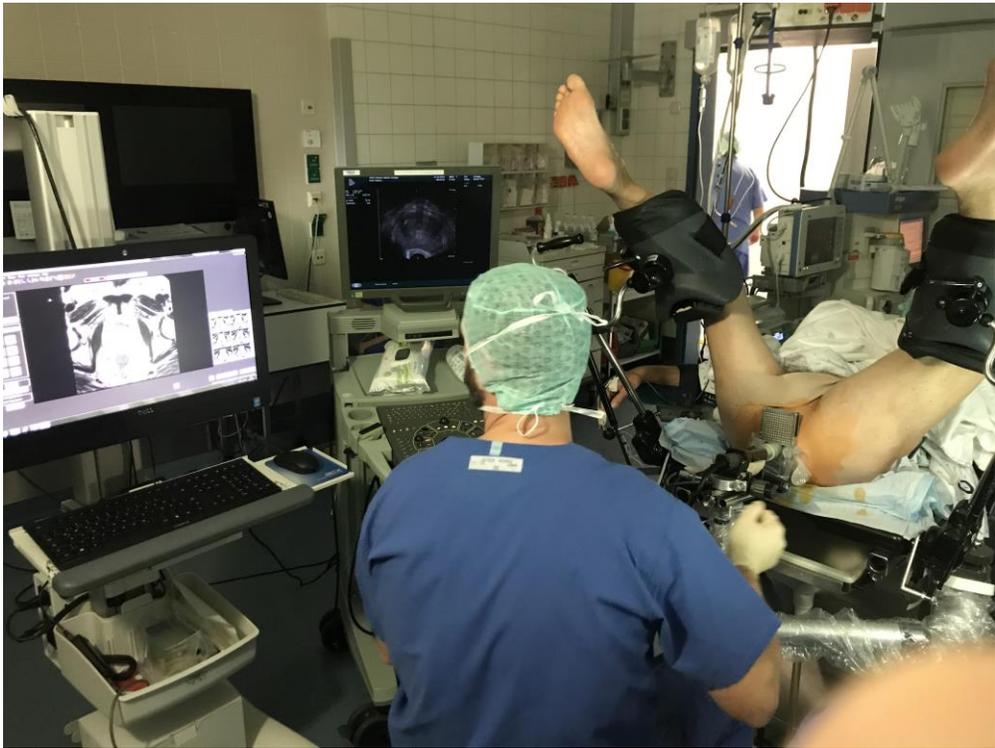
2. PSMA 攝護腺特異膜抗原核子定位手術 (RGS) 除需核醫科之新一代影像，手術當中亦需類似乳房外科手術的核種追蹤器

隨著達文西輔助式攝護腺根除手術逐漸累積增加，術後追蹤的過程，RGS 對於上述的狀況也有其角色需要，使部分病人可免除放射治療甚至全身性荷爾蒙治療。此術式之發展，除了需要多專科共同合作，術中所需的核種追蹤器剛開始或可向乳房外科商討出借使用，但若行之既定後也許可由本部自購自備。

3. 因 COVID-19 中斷延後的泌尿腫瘤多專科團隊成員共赴德國計畫，需俟後續疫情再攜手完成

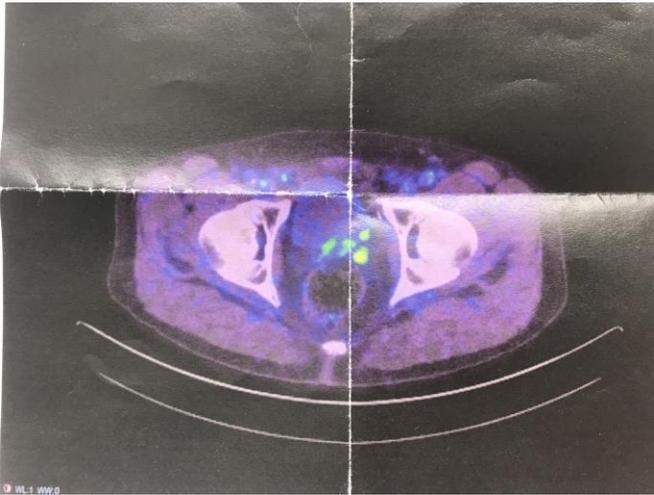
包括核醫科林可瀚大夫、腫瘤內科賴峻毅大夫、泌尿部魏子鈞，三人原訂 109 年 5-6 月共赴德國，因疫情而中斷延後。目前持續與德國大學醫院保持聯繫暢通，俟後以規劃未來共同前往之計畫。

附錄一



經會陰之核磁共振融合指引式攝護腺切片

附錄二



攝護腺特異膜抗原核子定位手術 (PSMA radio-guided surgery, RGS) 之設施與實際操作

附錄三

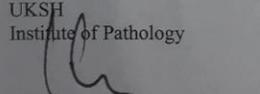
CONTRACT ON JOINT INVESTIGATION OF UROTHELIAL CARCINOMA

On the basis of international friendship and understanding, and for the commitment to share future academic knowledge and to establish mutual beneficial information, the **Department of Urology and the Institute of Pathology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck**, (hereafter UKSH) together with the **Department of Urology, Taipei Veterans General Hospital and Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University**, (hereafter TVGH) commit to the following:

1. UKSH will provide formalin-fixed paraffin-embedded specimens of urothelial cancers and respective healthy bladder mucosa to TVGH for the purpose of standardized DNA extraction and sequencing via TVGH.
2. The provision of specimens by UKSH and the handling by TVGH will occur in complete anonymization and full compliance with local (German) regulations and ethics vote 19-321 (Ethics Committee Universitaet zu Luebeck).
3. Analyses carried out by TVGH will fully consume all biological material provided; potential remainders will be sent back to UKSH.
4. All data gathered from the specimens provided by UKSH will be transferred back to UKSH in all raw and postprocessed forms, including but not limited to the original, non-processed sequencing files and the DNA quality control data.
5. Both institutions may exchange future experience and information on the clinical database and collected specimen of urothelial carcinoma.
6. The institutions may publish further articles about urothelial carcinoma with authorships including both faculty members involved.

In the spirit of international friendship and cooperation, we hereby set our signatures:

UKSH
Institute of Pathology

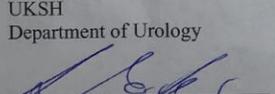


Prof. Sven Perner

May 11, 2020

Date

UKSH
Department of Urology

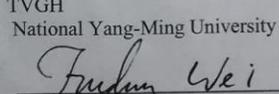


Prof. Axel S. Merseburger

May 7th 2020

Date

TVGH
National Yang-Ming University



Dr. Tony Tzu-Chun Wei

May 07, 2020

Date

上泌尿道尿路上皮癌，台德雙邊互信合作之研究合約