

18th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology

第十八屆國際兒童神經腫瘤大會

神經醫學中心兒童神經外科主治醫師 李宜燕

摘要：

18th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO)，國際兒童神經腫瘤大會於二〇一八年六月二十九日至七月三日在美國丹佛舉行。聚集了全世界的兒童神經腫瘤專家，與會的專家包括基礎研究學者、神經腫瘤科醫師、神經外科醫師、放射腫瘤科醫師、神經病理科醫師、心理醫師、放射診斷科醫師、復健科醫師，以及護理師；共有五十二個國家參與，一千兩百多篇投稿。滿滿四天的會議都是從一大清早七點由早餐會開始，一直持續到下午六點。非常充實的內容，雖然身心疲憊，但也收獲很多。會中包含兒童腦瘤的各個面向，從基礎研究到臨床試驗都一一提到，內容紮實而豐富。免疫療法還是大熱門的題材。今年七月才登在新英格蘭醫學期刊(2018)，使用改造小兒麻痺病毒來治療腦瘤的實驗結果很吸引我的注意。對日後照顧病人以及臨床學術研究上，有很大的幫助。非常感謝滎陽卓越計畫，以及醫院、和科內師長給我這個機會去參加這個會議。

關鍵字：兒童腦瘤、神經腫瘤、神經外科

一、目的：

腦瘤是兒童癌症中固態腫瘤(solid tumor)的第一位，為僅次於白血病的兒童殺手。本院兒童腦瘤團隊是國內兒童神經腫瘤治療、照護之首選醫院，提供高品質及個人化的醫療，病童的存活率也是全國第一。兒童中線高惡性膠質細胞瘤(Pediatric midline high grade glioma)是預後最差的腦瘤，病人平均存活率只有一年多。國際兒童神經腫瘤大會 International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, ISPNO 是全球最大的、影響力也是最大的國際兒童神經腫瘤會議，全球這方面的專家都會齊聚一堂，共襄盛舉。我的臨床專長是兒童腦瘤的藥物治療，參與此國際會議，發表本團隊率先使用免疫療法在兒童惡性膠質瘤復發時的治療成果，發現檢查點抑制劑(Pembrolizumab, Anti-PD1)出現在兒童身上的副作用最常見的是間質性肺炎；治療效果則需要更多病例佐證。希望能藉由此次會議增加本院兒童腦瘤團隊的國際能見度，及尋求國際合作機會，更透過國際交流，增進專業知識，造福病人。

二、過程：

六月二十九號早上搭乘長榮航空公司的航班到達舊金山機場，經過四個小時的等待轉機時間，再從舊金山機場轉機到科羅拉多的丹佛市。到會場附近的飯店已經是傍晚的時間了。第二天清晨七點 sunrise sections 會議就開始了，我是去參加病理分類的部分，今年的重點在低惡性度的腦瘤，包括 Low grade glioma, 以及會造成 seizures 的腫瘤，如 Ganglioglioma, Dysembryoplastic neuroepithelial tumours (DNET), 和 Astrocytoma。一開始的第一個 keynote speaker 就是我的偶像 Dr. Roger Packer。他是一個非常資深的兒童腦瘤專家，也是這個領域的大師；他跟我一樣是由兒童神經科跨領域到腦瘤這一塊。他先簡單的介紹兒童腦瘤的治療歷史及發展歷程，以及未來面對分子診斷醫學的進步，身為兒童神經腫瘤科醫師該用什麼樣的態度來面對，還對最近幾年比較有突破性的結果做了一個摘要的報告。

今年最主要的是低惡性度的膠質瘤分子的分類有新的研究發現，針對某些低惡性度腫瘤，如果基因是 BRAF V600E mutated 的話，有標靶藥物可以使用，根據臨床試驗的結果效果不錯，可是標靶藥物的價錢昂貴，而且何時可以停藥？也是我們應該考慮的問題。下午是其他少見的胚胎腫瘤，包括 Pineoblastoma, Embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR), 還有 liquid biopsy 等，使用 sequencing, genomic 角度來做研究。下午的主題另外一個重點是生活品質的部分，因為現在腦瘤治療越來越進步，病人可以存活下來。對兒童而言，治療後的認知功能，是非常重要的。因為經過非常積極的治療，這些治療好的病人在長大成人以後，大部分都沒有辦法自己照顧自己，甚至得到一個工作機會來養活自己，這也是身為神經腫瘤科醫師所要面臨的非常重要的問題。同時間探討的主題還有室管膜瘤 (Ependymoma)，目前這種腫瘤的分子分析也是有很大的突破。生殖細胞瘤的部分，目前歐美國家聯合起來，收集標本，做進一步的基因以及分子層次的分析；同樣的在顱咽管瘤的部分，也做了基因分子的分析，甚至比較大人的顱咽管瘤和小朋友的顱咽管瘤 molecular 上有什麼差別；還有利用影像上的進展，來做腫瘤基因上的檢測。第一天的內容就如此充實廣泛，更加期待第二天的來臨。

第二天的會議又是早上七點鐘就開始，內容包括 Preclinical models, Drug discovery, Early phase trials, Neurosurgery, ATRT, DIPG/Diffuse midline glioma 和 High grade glioma。最受矚目的就是杜克大學用小兒麻痺病毒改良，打入腦內治療復發膠

質母細胞瘤，以及 Anti-GD2 的 CAR-T 治療 DIPG 在老鼠身上有效。第二天的晚上，報名參加 Gala dinner, 跟其他來自世界各地不同國家的專家一起聊聊天，增進感情。我之前在加拿大多倫多兒童醫院的老師們，都有來參加會議，我也一一跟他們問安聊天，報告現在工作的情形。

第三天的會議包括了 Neurofibromatosis, Radiation oncology(重點在 proton beam), Medulloblastoma clinical/basic research 和 Immune therapy 做結尾。

三、心得：

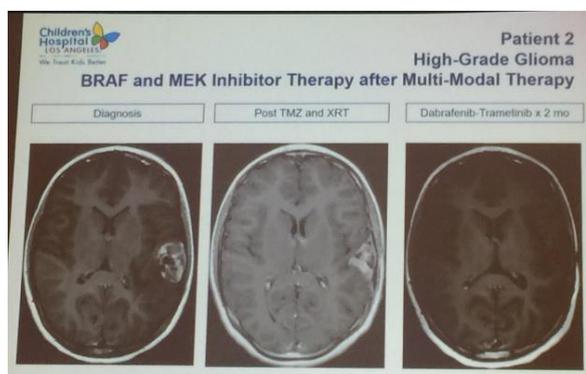
1. 分子診斷(Molecular Diagnosis)在治療上已經扮演很重要的角色，不管是從病人-單一個人，到新藥臨床試驗的設計上，隨著次世代基因定序 (Next Generation Sequencing, NGS) 的進步，技術越來越普級，價錢越來越便宜，得到結果的時間也越來越迅速，像美國這種經費比較充裕的國家，病理的診斷，都會用基因的診斷以輔助。目前很多生技公司，都有推出他們的產品，幫助醫生做診斷，以及精準醫療的基因檢查。分子診斷的角色還是會越來越重要；分子診斷對醫療最大的衝擊是在除了診斷上，日漸取代傳統顯微鏡及特殊染色；對治療而言，逐漸增加、日新月異、不停上市的標靶藥物，對癌症醫療的價錢逐漸提高。對醫療的供給和接受者，如醫院以及民眾，都會是越來越大的負擔。

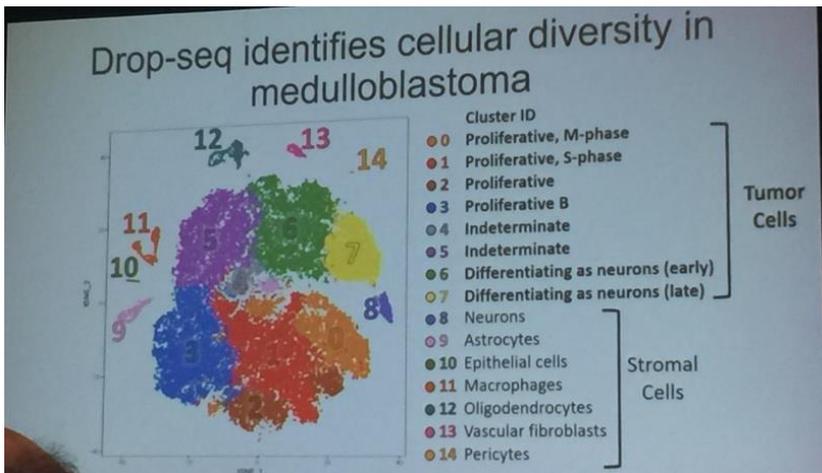
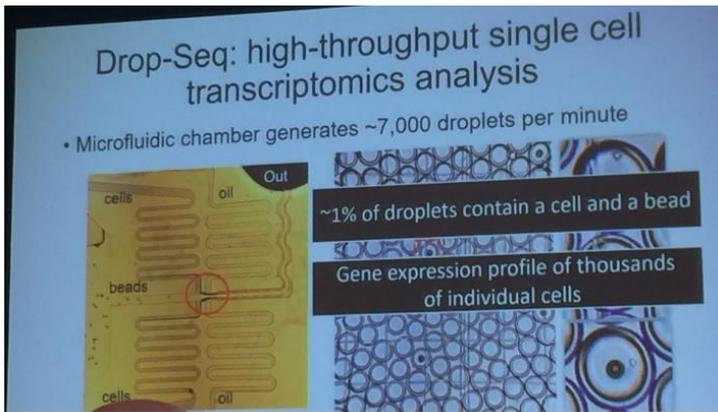
2. 腦瘤病理診斷進入分子時代: 德國在四、五年前已經開始做了數百位病童，平均一位病人花費為 2500 歐元。包括: RNA sequencing、Exome sequencing、Low cov.WGS、850K methylation、Gene expression。整個流程叫 **INFORM** Workflow，在 28 天可以得到結果；藉由分子診斷發現與原診斷不相同的情況，改變診斷後，也改變治療方式，或者使用再復發的病人身上，病人因此得益。現在他們進入第二個階段，INFORM2, 將會以新藥的臨床試驗為主。

3. 從 2010 年開始，隨著髓母細胞瘤的分子分類有了長足的突破，前幾次的會議的重點都是在髓母細胞瘤身上。這一次第一天的重點是在低惡性度的膠質細胞瘤 (Low grade gliomas)，也把它做了分群；然後又發現 B R A F V600E inhibitor 是可以成功的治療低惡性度的膠質細胞瘤，即使在高惡性度的膠膠質瘤，也是可以有機會用同樣的標靶藥物治療的。

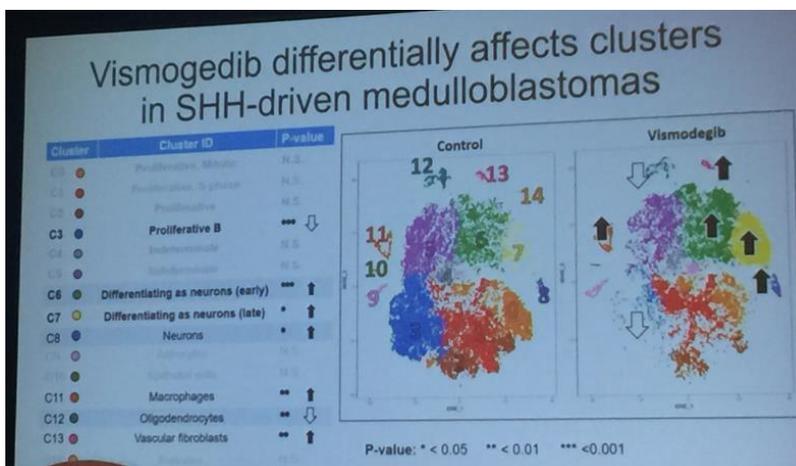
4. 這次會議還聽到一個非常有趣的實驗方式，改進單一細胞 sequencing :Drop

sequence. 因為腫瘤都是異質性的 (heterogeneity)，因此要拿腫瘤的每一顆單獨的細胞拿來做分析，這樣可以不需要太多的標本就可以做到，不過這種方法要除去其他種細胞的干擾，才能得到可靠的結果。下面這個圖可以看到它可以把腫瘤細胞以及其他的細胞可以分開來。





可以看到同一個腫瘤裡面，對藥物的不同反應。



5. 免疫療法在兒童腦瘤的新進展:

第四級的膠質母細胞瘤，以及腦幹腫瘤，都在免疫療法上有新的突破。

復發的膠質母細胞瘤利用小兒麻痺病毒基因改良後注入腫瘤細胞，經過基因改造的小兒麻痺病毒只會在癌細胞內複製，基因改造的病毒釋放毒素殺死癌細胞。接受治療的患者腫瘤未再長大。一般膠質母細胞瘤的病患接受化療對照組是 11.3 個月，接受實驗的 61 名患者平均存活 12.5 個月。(NEJM 2018, 379,150-61))

而腦幹腫瘤，在老鼠的動物模式中，使用 Anti-GD2 CAR Tcells 有驚人的效果。
(Nature Medicine 2018,572-579)

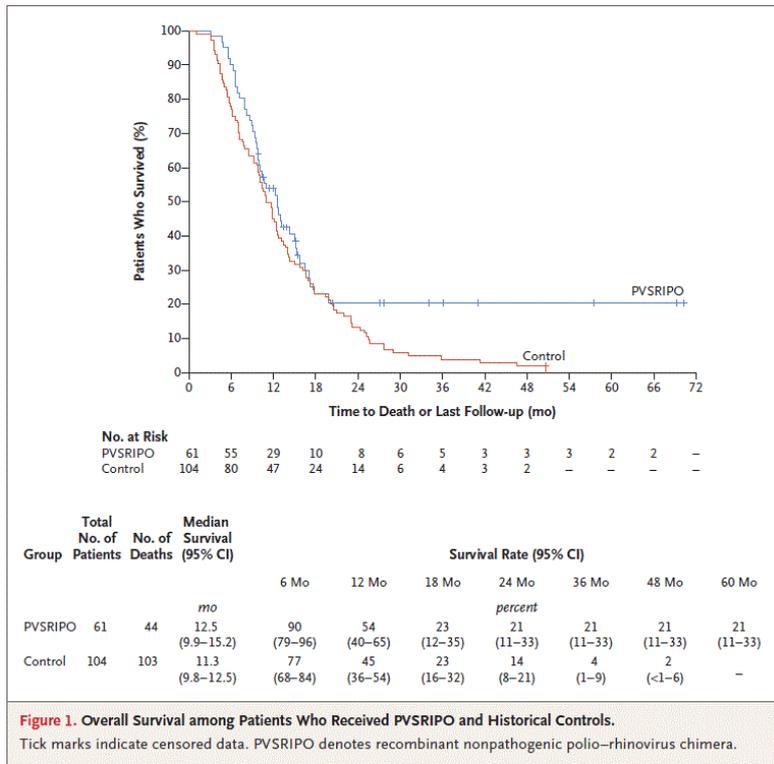
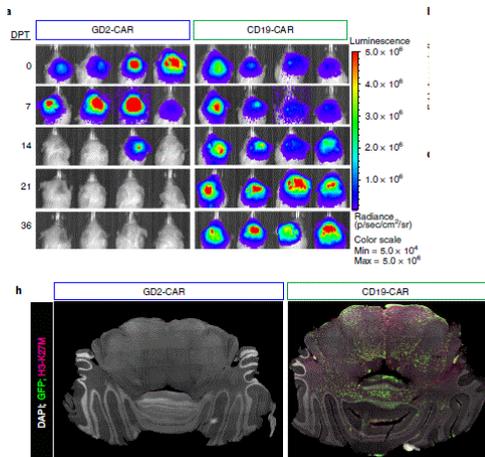


Figure 1. Overall Survival among Patients Who Received PVSRIPO and Historical Controls.
Tick marks indicate censored data. PVSRIPO denotes recombinant nonpathogenic polio-rhinovirus chimera.



另外髓母細胞瘤 (Medulloblastoma)，在分子診斷有突破之後，San Jude’s 兒童癌症醫院開始嘗試使用分子診斷的方式來治療不同分群的病人，而不使用傳統的化學治療，相當意外的是，最後存活率的結果目前看起來，並沒有明顯的高於傳統的治療。

6. 這次的會議讓我學到，病理的診斷光用型態來診斷腦瘤已經是過去式，目前即是顯微鏡下看起來是第二級的星狀細胞瘤，但是如果他的基因是 IDH wild-type 的話那麼他的表現也會如惡性膠質細胞瘤 (Glioblastoma) 一樣，需要更積極的治療。在這一方面我們國內的診斷還要再加強，光靠免疫染色的方法診斷腦瘤的時代已經過去了，再加上慢慢地看到了精準醫學的曙光，要做精準醫學，分子的診斷更是不可或缺的部分，這方面我們需要努力趕上世界的腳步。

四、建議事項（包括改進作法）

1. 本院身為一級醫學中心，癌症病人會越來越多，目前各種癌症的分子基因診斷都是如火如荼的在進行，目前使用最多的應該是肺癌，有非常多的標靶藥物可以使用。對於目前已上市的新藥物，本院病理科應該都可以提供檢測的方式，供臨床醫師選擇使用，雖然健保的給付有限，我相信病人也會願意自費做這些檢查。
2. 單一細胞 DNA 的分析(Single cell sequence) 應該是目前研究癌症上的利器。
3. 自從長庚體系有質子刀(proton beam)之後，亞洲，包括中國大陸、新加坡以及其他東南亞國家為大宗，兒童腦瘤的病人，不少都慕名前往林口長庚做質子治療，兒童腦瘤做質子治療的病人，已佔長庚國際醫療中心的第一名。