

出國報告（出國類別：開會）

參加第12屆亞洲子宮內膜異位症與子宮
肌腺症醫學會年會(ACE)

服務機關：成大醫院婦產部

姓名職稱：吳孟興 主治醫師

派赴國家：印尼

出國期間：113年9月19日至 113年9月23日

報告日期：113年10月30日

摘要

第 12 屆亞洲子宮內膜異位症與子宮肌腺症醫學會 (ASEA) 2024 年 9 月 19 日至 21 日在印尼峇里島 Nusa Dua 國際會議中心舉行年會 (Asian Congress on Endometriosis, ACE)。今年 ACE 年會的主題是 Embracing Personalized Medicine in Endometriosis: From Prevention, Diagnosis, and Treatment，希望了解針對子宮內膜異位症或/和子宮腺肌症的婦女患者以個人化方法治療的重要性。年會中蔡少正教授演講兩場 keynote speech，內容豐富吸引與會學者熱烈的討論。今年我很榮幸能代表台灣成功大學以及附設醫院發表 Elevated TGF- β 1 and Impaired Uterine Receptivity in Endometriosis 海報論文。會議中除了參與年會的演講交流外，也與亞洲各國臨床或是基礎參與子宮內膜異位症與子宮肌腺症研究的學者互相討論，期望未來能更深入的國際合作。

關鍵字： endometriosis, personalized medicine

目次

目的.....	P. 1
過程.....	P. 2
心得.....	P. 6
建議事項.....	P. 8
附錄.....	P. 9

目的

本屆大會主題是 Embracing Personalized Medicine in Endometriosis: From Prevention, Diagnosis, and Treatment，著重在子宮內膜異位症的個性化醫療：從預防、診斷和治療來探索個體化方法治療的重要性的和推進子宮內膜異位症相關領域的最新發展。子宮內膜異位症是一種影響生殖年齡婦女的慢性疾病，特徵是在子宮外生長類似子宮內膜組織，導致嚴重疼痛以及生育挑戰等痛苦的症狀。今年大會的主題強調了在解決子宮內膜異位症的問題方面有關個人化醫療的轉變。個人化醫療是根據每位患者獨特的疾病特徵量身定製的保健和醫療計劃，提供更精確和有效的治療方法。這一創新概念希望能改變針對預防、診斷和治療子宮內膜異位症的方式。

大會主要目標包括：

- 強化預防：探索早期發現和干預的策略，降低子宮內膜異位症的發病率和改善生殖年齡婦女整體健康情況。通過強調預防，可以減輕疾病的負擔。
- 尖端診斷：分享診斷方法和技術的最新突破，使醫療保健專業人員能夠更準確和高效率地診斷子宮內膜異位症，最終能更及時和量身定製治療的方法。
- 優化治療：深入探討個人化治療的方案，量身定製的干預措施如何帶來更有效、侵入性更小的治療方法。改善患者的預後並減少目前常規療法相關的副作用。
- 跨學科合作：促進婦科、相關外科和研究單位等各個學科之間的相互合作，經由知識和經驗的交流，以加強以患者為中心的照護。
- 以患者為中心的照護：了解患者本身觀點的重要性，讓患有子宮內膜異位症的女性積極參與自己的醫療保健的決策。

希望能一起將個人化醫療作為子宮內膜異位症患者為中心的照護，並努力減輕這種疾病造成的痛苦，最終改善亞洲及其他地區無數生殖年齡婦女的生活品質。

過程

與亞洲子宮內膜異位症和子宮腺肌病學會（ASEA）的使命一致，本次年度大會著重在子宮內膜異位症相關基礎與臨床研究的最新進展和以患者為中心的照護。通過邀請世界上相關的專家學者討論和交流經驗，了解涵蓋子宮內膜異位症或/和子宮腺肌症這兩種疾病各個方面的相關問題和新的進展。主辦單位印尼當地的團隊則強調子宮內膜異位症的個人化醫療計劃：從預防、診斷和治療來探索個人化方法治療的重要性和推進子宮內膜異位症相關領域研究的最新發展。

蔡少正教授代表台灣在會中演講兩場 keynote speech (Does immunotherapy for endometriosis already exist? Learning from immuno-pathomechanism of endometriosis 以及 Pathogenesis of malignant transformation in endometrioma) ，演講內容豐富，會後也吸引與會學者熱烈的互動與討論。



我覺得比較重要的議題，會中除了亞太地區子宮內膜異位症臨床與基礎研究的發表外，延續去年菲律賓 ACE 會前會 workshop 的模式，線上同時結合歐洲子宮內膜異位症與子宮疾病醫學會 (SEUD)兩位學者：Charles Chapron 教授以及 Felice Petragli 教授演講，內容持續著重在如何 Early Diagnosis Methods and Management of Endometriosis，討論子宮內膜異位症如何早期診斷與處理子宮內膜異位症的策略與相關課題上。

Charles Chapron 教授：一般來說持續和/或嚴重的週期性或持續性骨盆腔疼痛，特別是存在其他子宮內膜異位症相關症狀、患者病史和體格檢查結果時，就可以高度懷疑子宮內膜異位症。但是為了使子宮內膜異位症的診斷更容易，減少未診斷和未治療的子宮內膜異位症對生殖年齡女性生活品質產生的負面影響，當症狀表現不明確時，無需經由侵入性手術，婦產科醫師拿手的經陰道超音波是一種可以廣泛使用且成本較低的診斷工具，可以幫助疾病的早期診斷和治療。

Take home messages

EARLIER endometriosis diagnosis: Modalities

- + Strong collaboration between gynecologists and radiologists
 - + Importance of standardized questionnaire
 - + Experienced radiologists in endometriosis diagnosis
 - + **NON SURGICAL** diagnosis in 2024
 - + Future: to precise places and modalities of biomarkers
- + Importance of adolescent period
- + Sensibilisation and education: patients, media, health professionals
- + Health professionals training and education

Charles Chapron

Management of Endometriosis: SEUD 2024 flow chart

Questioning
Clinical examination
Imaging: TVUS, MRI

Non surgical diagnosis

Immediate desire for pregnancy

Yes

ART

Surgery

Fertility preservation?

No

Fertility preservation?

Medical treatment

Efficient

Long term medical treatment
Follow-up

Drug resistance
Lesions progression
No pain relief

Fertility preservation?

Felice Petragli

Felice Petragli 教授:在演講中也呼應 Charles Chapron 教授的演講內容，在患有嚴重痛經的青少年和年輕女性中，應該考慮懷疑子宮內膜異位症的診斷。診斷的工具不再需要進行腹腔鏡檢查來確認和將子宮內膜異位症分期，在子宮內膜異位症的診斷可以提早通過臨床表現和影像學檢查進行無創性的方式診斷。患者的年齡、既往反應和對藥物治療的耐受性以及生育計劃等是子宮內膜異位症疾病管理需要考慮的因素。因此子宮內膜異位症治療的選擇需要基於子宮內膜異位症病變和患者個體的特點來做個人化的處理。

今年很榮幸能在會議中發表 Elevated TGF- β 1 and Impaired Uterine Receptivity in Endometriosis 海報論文。我們研究發現子宮內膜異位症女性腹膜液中的促發炎細胞因子異常升高，與正常女性的腹膜液相比較子宮內膜異位症女性的腹膜液有更明顯的轉化生長因數- β 1 (TGF- β 1) 表現。在 TGF- β 1 處理後可以明顯的降低子宮內膜基質細胞 (ESCs) 的蛻膜化反應。從機制的研究發現 TGF- β 1 下調雞卵清蛋白上游啟動子轉錄因子 II (COUP-TFII)，進而影響子宮內膜蛻膜化。另外子宮內給予 TGF- β 1 可降低 COUP-TFII 的表現和影響子宮容受性的指標，更證實罹患子宮內膜異位症會影響婦女懷孕的機會。

同行的侯奐慈博士候選人也發表了口頭論文: Disruption of primary cilia mediated PGE2 signaling in endometriosis associated infertility。由於我們台灣在臨床收案人數不及其他國家眾多，無法產出吸睛的臨床數據，因此最近成功大學團隊的研究方向著重在子宮內膜異位症婦女生殖與不孕症方面的基礎研究，在大會發表研究成果也受到不少青睞。

Elevated TGF- β 1 and Impaired Uterine Receptivity in Endometriosis

Meng-Hsing Wu^{1,2}, Huan-Tzu Hou³, Shaw-Jenq Tsai^{2,4}

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

² Department of Physiology, College of Medicine, National Cheng Kung University; Tainan, Taiwan.

³ Institute of Basic Medical Sciences, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

⁴ Department of Biomedical Sciences, College of Sciences, National Chung Cheng University; Chiayi, Taiwan

Abstract

Peritoneal inflammation is one of the pathophysiological features of endometriosis. The pro-inflammatory cytokines are abnormally elevated in the peritoneal fluid (PF) of women with endometriosis, but the effect of peritoneal proinflammatory cytokines on reduced fertility is still unknown. We found that the PF from women with endometriosis has higher levels of transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) compared with PF from normal women. Treatment with TGF- β 1 markedly reduced the decidualization response of primary-cultured endometrial stromal cells (ESCs). Mechanistically, TGF- β 1 downregulates chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II (COUP-TFII), a positive regulator in decidualization. In vivo study showed that in-utero administration of TGF- β 1 reduced COUP-TFII expression and uterine receptivity markers. In addition, TGF- β 1 suppresses embryo implantation when evaluating the day 7.5 postcoital mice uteri. Furthermore, endometria from women with endometriosis show relatively lower expression of COUP-TFII and other decidualization-related proteins. Our findings demonstrate that the abnormally increased peritoneal TGF- β 1 impairs endometrial decidualization and reduces uterine receptivity.

Results

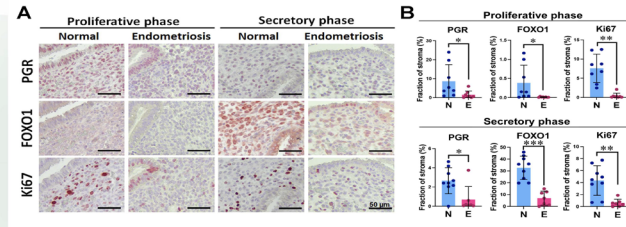


Figure 1. Women with endometriosis have lower expression of PGR, FOXO1, and Ki67 in endometria. (A) Representative immunohistochemistry images show the expression of indicated proteins in proliferative-phase and secretory-phase endometria from normal or endometriosis women. (B) Quantification results of immunohistochemistry staining. Proliferative-phase normal women n=8; proliferative-phase endometriosis women n=8; secretory-phase normal women n=9; secretory-phase endometriosis women n=7.

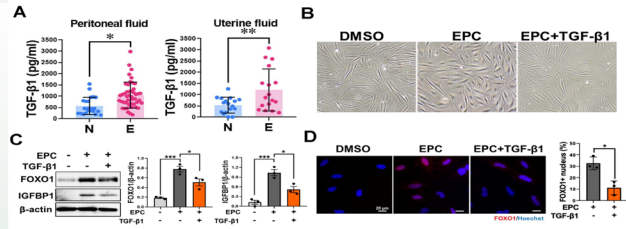


Figure 2. TGF- β 1 suppresses decidualization response. (A) ELISA analysis of TGF- β 1 protein levels in PF and uterine fluid from normal (N) or endometriosis (E) women. (B) Bright-field images of primary-cultured endometrial stromal cells (ESCs) in response to EPC media (10 nM estradiol, 1 μ M medroxyprogesterone acetate, and 50 μ M β -Bromo-cAMP) with TGF- β 1 or not. (C) Representative Western blot images and quantification results (n=3) show the levels of FOXO1 and IGFBP1 in ESCs. Beta-actin serves as a loading control. (D) Immunofluorescence staining of FOXO1 in the nuclei of ESCs (left). The quantified percentage of FOXO1-positive nuclei (right, n=3).

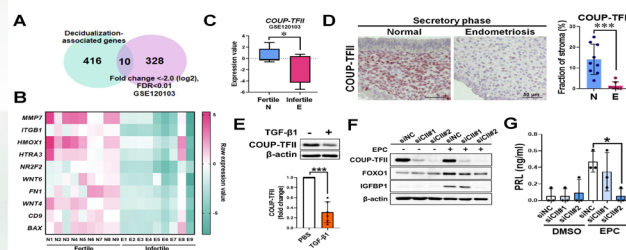


Figure 3. Peritoneal TGF- β 1 downregulates COUP-TFII. (A) Venn diagram showing the overlap between known decidualization-associated genes and differentially expressed genes in the endometria of infertile women with endometriosis (GSE120103). (B) Heatmap of the top 10 differentially expressed decidualization-associated genes in endometria from fertile women and infertile women with endometriosis (GSE120103). (C) COUP-TFII expression in the endometria of fertile women without endometriosis (n=9) and infertile women with endometriosis (n=9) from GEO dataset GSE120103. (D) Immunohistochemistry and quantification of COUP-TFII in endometrial stroma from normal women (n=9) and women with endometriosis (n=7). (E) The representative western blot and quantification of COUP-TFII protein levels in ESCs in the presence of TGF- β 1 or not for 48 h. (F) The protein levels of COUP-TFII, FOXO1, and IGFBP1 in response to EPC treatment with TGF- β 1 or not. (G) Western blot analysis of proteins in COUP-TFII-knockdown (siNC) or control (siNC) ESCs treated with EPC or DMSO for 6 days (n=3). (H) ELISA of PRL levels in media from ESCs treated with EPC or DMSO for 6 days (n=3).

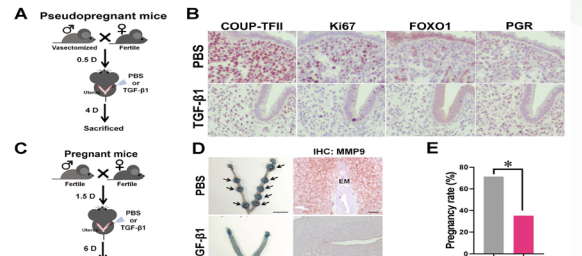


Figure 4. Reduced decidualization and embryo implantation in female mice treated with TGF- β 1. (A) Schematic illustration of the procedure for intraperitoneal injection of TGF- β 1 to 4.5 days post coitum (dpc) female mice. (B) Representative IHC-staining images show the expression of COUP-TFII, Ki-67, FOXO1, and PGR (from left to right) in 4.5 dpc mice uteri treated with PBS or TGF- β 1. (C) Schematic illustration of the procedure for establishment of TGF- β 1-injected pregnant mice. (D) Representative images show the embryo implanted site and the expression of MMP-9 in decidualized stromal cells surrounding the embryo (indicated by the arrowhead). (E) The percentage of pregnant mice treated with PBS or TGF- β 1 at 7.5 dpc.

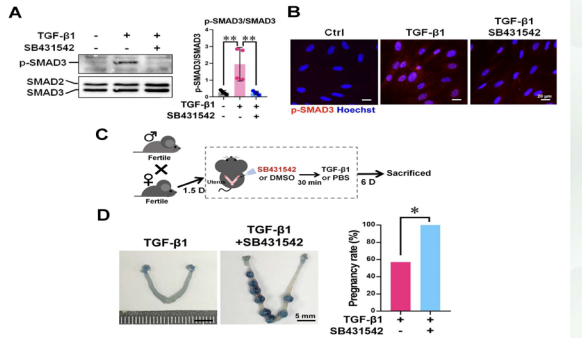
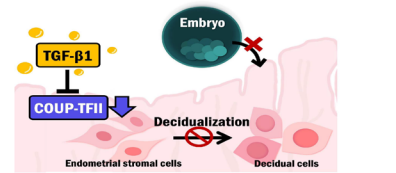


Figure 5. Blocking TGF- β 1-mediated signaling improves murine pregnancy rate. (A, B) ESCs were pretreated with 10 μ M SB431542 for 30 minutes before treatment with 10 ng/ml TGF- β 1 and incubated for 24 hours. Western blot images and quantification of p-SMAD3 and SMAD2/3 in ESCs (n=4, a). Immunofluorescence images of p-SMAD3 (red) in ESCs with nuclei stained by Hoechst (blue). Scale bar = 20 μ m (b). (C) Schematic of the intraperitoneal injection procedure for SB431542 and TGF- β 1 in a pregnant mouse model. (D) Images showing embryo implantation sites (stained by Evans blue) and the percentage of pregnant mice treated with TGF- β 1 (n=7) or TGF- β 1 with SB431542 (n=6) on 7.5 dpc.

Conclusion

Our study reveals that abnormal upregulated TGF- β 1 in peritoneal fluid suppresses decidualization through downregulation of COUP-TFII which results in embryo implantation failure in women with endometriosis.



心得

巴厘島是世界上歡迎的旅遊目的地之一，巴厘島也因為主辦了 G20-2022 等國際標準的會議被選為此次會議的舉辦地點。印尼 Andon Hestiantoro 教授此次整合當地各學會以及亞洲子宮內膜異位症和子宮腺肌病學會各國的研究學者將子宮內膜異位症各個面向的議題通盤的討論。



當然很重要是各國研究子宮內膜異位症和子宮腺肌病的學者互相交流與討論，今年學會中兩位領導的教授分別更上一層樓擔任大學校長的職務，分別是日本子宮內膜異位症學會理事長 Tasuku Harada 教授擔任 Tottori University 校長，以及台灣子宮內膜異位症學會顧問蔡少正教授擔任國立中正大學校長。兩位校長在子宮內膜異位症的研究都非常深入，他們的努力和成就不僅是我學習的榜樣，也激勵著我在自己的專業領域中不斷追求卓越。衷心祝賀這兩位校長在未來的研究中能夠大展長才，取得更多的突破和成就。



在會議中除了與研究子宮內膜異位症的同好切磋學術外，也與多年各國的好友寒暄閒聊。當然身為台灣子宮內膜異位症學會理事長的我不忘在會中持續邀請各國優秀的學者來台參與台灣子宮內膜異位症學會與年會的學術活動。包括日本千葉大學婦產部 Kaori Koga 教授，今年 12 月台灣子宮內膜異位症學會年會有請 Koga 教授幫忙推薦三位日本學者來台灣參與今年年會的交流活動，同時成大醫院黃蘭茵醫師今年年初也是通過 Koga 教授的幫忙前往日本千葉大學研習，這些機緣都是經由歷年來 Asian Congress on Endometriosis (ACE)會議累積的交情。此外日本生殖醫學會理事長以及東京大學婦產部主任 Yutaka Osuga 教授也不忘邀請我們能夠積極參與明年在日本東京 2025 International Federation of Fertility Societies (IFFS) 以及 the Japan Society for Reproductive Medicine (JSRM) 年會活動，在專業上更精進獲取新知。

建議事項

結合這次大會主要目標，針對此次第 12 屆亞洲子宮內膜異位症與子宮肌腺症醫學會年會的建議事項，分點列出如下：

1. 強化國際合作
 - 鼓勵與會學者建立更廣泛的國際合作網絡，促進亞洲各國在子宮內膜異位症和子宮肌腺症研究方面的交流與合作。
 - COVID 疫情後線上會議已經成為目前學會會議進行的一部份，可以計劃定期舉辦線上研討會或工作坊，持續分享最新研究成果和臨床經驗。
2. 推動個人化醫療
 - 在會議中增加針對個人化醫療的專題討論，邀請專家分享成功案例和研究成果。
 - 提供資源和指導，幫助醫療專業人員了解如何在臨床實踐中實施個人化醫療方案。
3. 提升診斷技術
 - 探索並分享最新的診斷技術和工具，特別是無創性的診斷方法，以提高子宮內膜異位症早期診斷的比率。
 - 建議開發針對婦產科醫師的培訓計劃，提高他們對於新技術（例如無創性的超音波診斷方法）的熟悉度。
4. 擴大患者參與
 - 促進子宮內膜異位症與子宮肌腺症患者參與醫療決策中的參與，建立患者支持團體，分享經驗和資源。
 - 提供教育資源，幫助患者了解自己的病情和可選擇的治療方案。
5. 加強基礎研究
 - 鼓勵基礎研究者在會議中展示他們的研究成果，特別是針對子宮內膜異位症的生物標記和病理機制的研究。
 - 提供資助或獎學金，支持新進研究學者的參與和研究發表。
6. 促進多學科合作
 - 建議設立跨學科的工作小組，促進婦科、外科、內科及基礎研究單位的合作，分享知識和最佳的處理方針。
 - 在未來的會議中增加與其他相關領域（如生殖醫學、疼痛管理等）學者的聯合討論。
7. 舉辦更多專題研討會
 - 在會議期間安排更具針對性的專題研討會，聚焦於特定的子宮內膜異位症相關議題，如疼痛管理、心理支持等。
 - 鼓勵與會學者提出議題與建議，以便未來的會議能更滿足參與者的需求。
8. 分享成功案例
 - 建議設立專門的討論群組，邀請臨床醫師分享他們在個人化醫療和新治療方法方面的成功案例，以幫助其他醫療專業人員的推廣。

希望能在未來的會議中藉此促進子宮內膜異位症和子宮肌腺症研究領域的進一步發展，提升患者的生活品質，並加強基礎醫學界和臨床醫學的合作。

附錄

參加證明

