

# 出國報告（出國類別：進修）

## 人工智能引導之薄片細胞學分析-檢測口腔癌及重度上皮變異

服務機關: 臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院

姓名職稱: 牙科部主治醫師 呂佩軒

派赴國家: 加拿大

出國期間: 民國 114 年 3 月 1 日至 114 年 6 月 30 日

報告日期: 民國 114 年 7 月 3 日

## **摘要**

衛福部110年統計分析資料，口腔癌位居台灣十大癌症死因之第六位，且死亡年紀中位數僅為61歲。近年來DNA-image cytometry(DNA-ICM)之細胞學診斷技術已在國外開始發展，加拿大卑斯省癌症中心(BCCRC)正在靠此技術搭配AI人工智慧開發出自動化診斷高度上皮變異和口腔癌的新方法，2021和2024年已有兩篇SCI論文的發表。然而台灣的口腔癌有高比率(>50%)和嚼食檳榔相關這點與西方國家不同，因此在台灣重新驗證此新工具有其重要性。另外考量到口腔癌盛行在偏鄉，為了讓癌症篩檢在偏鄉可以更普及便利，我們嘗試使用生理食鹽水漱口的新方法取代傳統小毛刷取樣來做細胞學檢查，此次出國參與完成和BCCRC合作的口腔癌細胞學研究之結果分析和論文的撰寫。

## 目次

壹、 緣起.....	1
貳、 出國目標.....	1
參、 過程.....	2
肆、 心得及建議.....	5

## 壹、緣起：

口腔癌是重要世界衛生議題是第六常見的癌症，平均每年全球新增 413,000 個案且具有高死亡率，每年造成全世界 146000 人死亡。儘管近年來手術方式以及癌症放射線治療與化學治療方面都有進展，全世界平均的五年存活率仍然只有 50% 左右。按照過往的統計台灣口腔癌篩檢後期診斷佔了將近五成，每年死亡人數超過 3000 人，且有將近四成的患者在診斷口腔癌之前沒有參與過任何一次口腔癌篩檢[1]。根據近年來的文獻資料，台灣口腔癌第一期的五年存活率超過八成，但第四期的五年存活率不到四成。此研究和此次出訪的目的是要合作開發新技術希冀未來能讓口腔癌篩檢更便利普及、讓更多病人是在初期診斷，預期未來可以改善口腔癌患者的存活率和病人的生活品質。

2021 年底藉由住院醫師短期出國訓練計畫，我有五個星期的時間實地走訪了解卑斯省癌症中心(BC Cancer Research Centre, BCCRC)的設備與這方面的最新進展，發現他們正在努力收案發展自動化口腔癌細胞學篩檢工具，實際上我國男性口腔癌發生率遠高於北美和其他西方國家，當時覺得如果這樣的篩檢工具能應用在台灣一定十分有意義。

在我回國取得口腔外科專科成為台大體系的專任主治醫師之後，嘗試申請雲林分院院內研究計畫，並得到院方的支持，於是展開「人工智慧引導之薄片細胞學分析-檢測口腔癌及重度上皮變異」之研究，2024 年年底在台灣完成一百多個病人的收案。並且在 2025 年 3 月再次來到卑斯省癌症中心參與此研究的分析和討論，最後完成論文之撰寫。

## 貳、出國目標：

如前所述，口腔癌對於國人影響甚鉅，雖然這只是一個單一中心、一百多人的前導性研究(pilot study)，但算是第一個在東南亞國家嘗試用 DNA-image cytometry(DNA-ICM) 之細胞學診斷技術來偵測與檳榔高度相關的

口腔癌。目標希望能參與完成此研究案之資料分析與結果的詮釋並投稿國際期刊，能在國際上分享一些台灣的經驗，未來對於其他口腔癌盛行的國家，例如也有使用檳榔習慣且口腔癌發生率高的印度，能提供實用的建議。

## 參、過程：

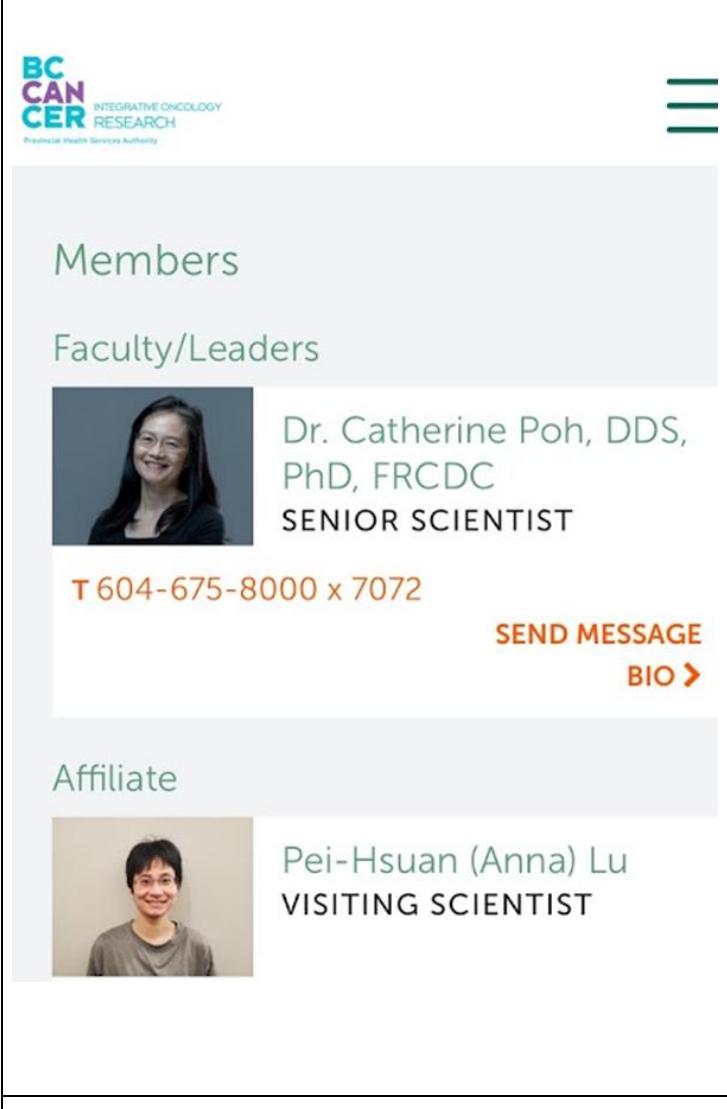
**研修機構介紹：**加拿大卑斯省癌症中心(BC Cancer Research Centre, BCCRC)是加拿大英屬哥倫比亞大學(University of British Columbia)的一部份，是整個卑斯省唯一一個癌症中心。

### 指導教授學經歷簡介：

朴芳瑀教授(Catherine F. Poh, DDS, PhD)，為目前溫哥華綜合醫院(Vancouver general hospital, VGH)口腔病理科主任，BCCRC 的整合腫瘤醫學部(integrative oncology)資深研究員，加拿大英屬哥倫比亞大學牙醫學系教授。實驗室專精在開發篩檢和診斷工具以及風險評估。

### 進修過程：

出國前我完成 BCCRC 的該中心的職前訓練一共 25 堂線上課程，並用提出履歷表得到訪問科學家



The screenshot shows the BC CAN CER website. At the top left is the logo for BC CAN CER, Integrative Oncology Research, Provincial Health Services Authority. To the right is a green three-line menu icon. Below the logo, there are two main sections: "Members" and "Faculty/Leaders". Under "Faculty/Leaders", there is a portrait of Dr. Catherine Poh, DDS, PhD, FRCDC, SENIOR SCIENTIST. Her contact information is listed as T 604-675-8000 x 7072, with "SEND MESSAGE" and "BIO >" buttons. Below this section is another "Members" section for Pei-Hsuan (Anna) Lu, VISITING SCIENTIST, featuring her portrait and the text "卑斯省癌症中心網站-呂佩軒(Pei-Hsuan Lu)訪問科學家(visiting scientist)與其所屬的實驗室".

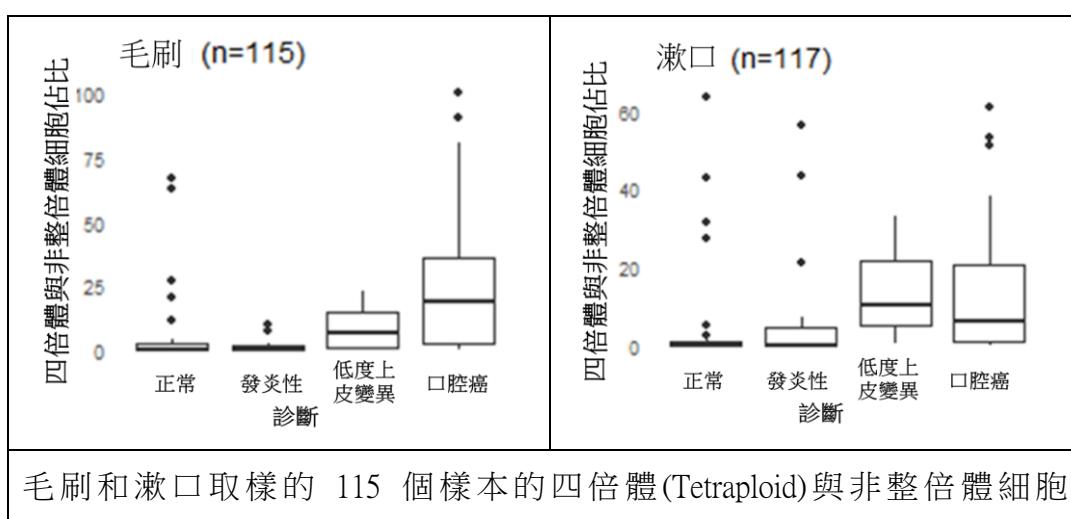
(visiting scientist)的認證和完成識別證與門禁申請。

### 轉體介紹:

加拿大 BC Cancer Research Centre (卑詩癌症研究中心) 自行開發了一項有 AI 輔助的 DNA-image cytometry 技術，可以客觀定量細胞學檢查玻片上每顆細胞的 DNA 量。算是一種口腔刷取細胞的 AI 細胞學篩檢工具。把從口腔病灶處刷取的細胞製備成液基細胞學玻片，接著使用 Feulgen 染色進行細胞核染色。隨後，經 DNA 影像細胞儀系統可辨識每個細胞的 DNA 體倍性，並藉由設定的門檻值區分口腔癌與重度上皮變異 (high grade dysplasia) 與其他反應性或發炎性病灶。他們於 2024 年的研究顯示，該系統的敏感度與特異度分別達到 97% 和 93%[2]，具有臨床應用價值。

### 合作的研究簡介:

鑑於不同地區的口腔病灶流行病學有所差異，尤其是在檳榔盛行的南亞與東亞地區，有必要在這些族群中驗證此 AI 細胞學演算法的準確性。此外，為了提升篩檢的便利性，我們也探討以漱口液樣本製備薄層細胞學玻片的可行性。本研究旨在調整 AI 細胞學軟體，以開發可在台灣推行的口腔癌篩檢工具。共有 118 位受試者參與本研究，其中包含 50 例口腔鱗狀細胞癌 (OSCC) 及 41 例正常黏膜，和 27 例低度上皮變異及其他非癌性黏膜炎症病變。



(Aneuploid)的細胞比例。

在刷取樣本與漱口樣本中，口腔癌(OSCC)病患的樣本和正常的組別比起來皆顯示出較高比例的四倍體(Tetraploid)與非整倍體細胞(Aneuploid)。經由 10 次交叉驗證與重複訓練後，AI 最佳分類閾值分別為：刷取樣本中四倍體與非整倍體細胞占比為 4.00%，漱口樣本中則為 1.38%。在測試組中，刷取樣本的準確率為 0.84，而漱口樣本為 0.80。

此方法需要再做大規模驗證，如果發展順利，未來即使在缺乏口腔專科醫師的偏鄉地區，或是患者因檳榔相關口腔黏膜下纖維化或曾接受頭頸癌治療而出現嚴重張口困難的情況下，漱口樣本結合 AI 細胞學分析的方法仍可作為促進口腔癌早期偵測的可行策略。此篇論文標題是：「在台灣透過自動測量細胞學為基礎的 DNA 倍體發展刷拭與漱口檢測，用於偵測口腔鱗狀細胞癌：一項初步可行性研究」(Developing Brush and Rinse Tests via Automatically Measuring Cytology-Based DNA Ploidy for Detecting Oral Squamous Cell Carcinoma in Taiwan - A Pilot Feasibility Study) 目前已投稿 SCI 國際期刊，正在接受審查。

### 參與其他口腔腫瘤研究分析

參與資料收集分析與撰寫一篇原著論文(original article)於論文主題是：「冷凍槍冷凍治療用於造血幹細胞移植後口腔疣狀病變」(Cryogun Cryotherapy for Oral Verrucous Lesions in Post - Hematopoietic Stem Cell Transplant)目前已投稿 SCI 期刊經進入同儕審查(Peer review)。

### 參與國際會議美國口腔病理學會年會 AAOMP (American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology)論文發表 -Sclerosing odontogenic carcinoma: A case report

跟隨朴芳瑀教授一同前往美國匹茲堡參與 2025 年的 AAOMP，並發表世界罕見的案例：硬化性齒源性癌。此案例由台大醫院口腔病理科醫師診斷，並在口腔外科接受腫瘤切除手術，透過這次的海報貼示報告我與國外學者討論分享台灣的病理

診斷思考邏輯增加台灣的國際能見度。此會議論文摘要將會發表在牙科國際期刊「口腔外科學、口腔內科學、口腔病理學、口腔放射學和牙髓病學」(Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology)。

## 肆、心得及建議：

### 心得：

這四個月的時間，我了解到 AI 軟體有不可取代的優勢也有不夠完美的地方，例如說 segmentation 有時會無法正確的圈選細胞得靠人為介入調整，模糊的細胞核也要靠人力剔除，目前還沒有達成 100%自動化，每個樣本還是需要幾分鐘時間人工處理。

單就臨床醫療方面的表現來說台灣其實並不亞於國外，我們病歷的書寫十分嚴謹、臨床作業有高效率，且台灣醫護人員有刻苦耐勞的特質。國外的特色是分工精細，很注重研究和下屬的論文發表。國外機構的優勢在於有充裕的支持且很願意做長遠的投資，該機構的 AI 軟體不只有這一套 DNA image cytometry 還包含了 110 種細胞和型態分析的 AI 軟體，國外最新的空間基因體與蛋白質體學工具 lunaphore 也已經在該機構使用，卑斯省的癌症中心可算是走在世界醫學技術的尖端，很有長時間來往的價值。

### 建議：

雖然我們醫療研究機構不如國外來的富裕，但可以多跟國外合作，掌握台灣在臨床方面的特色與優勢，為台灣的病友帶來更多希望。

### 參考文獻:

1. Ho, P.S., et al., *Finding an oral potentially malignant disorder in screening program is related to early diagnosis of oral cavity cancer - Experience from real world evidence*. Oral Oncol, 2019. **89**: p. 107–114.
2. Liu, K.Y.P., et al., *Oral cancer detection and progression prediction using noninvasive cytology-based DNA ploidy approach*. J Oral Pathol Med, 2024. **53**(7): p. 434–443.