

出國報告（出國類別：開會）

參加美國癌症研究協會 2023 年年會及 論文壁報發表

服務機關：臺北榮民總醫院醫學研究部臨床研究科

姓名職稱：顏厥全科主任

派赴國家/地區：美國奧蘭多

出國期間：112 年 4 月 14~ 20 日

報告日期：112 年 5 月 15 日

摘要

職顏厥全醫師於民國 112 年 4 月 14 日~ 4 月 19 日參加在美國奧蘭多舉辦的美國癌症研究協會 (American Association for Cancer Research AACR) 2023 年年會(Annual Meeting 2023)。除吸取新知外，並發表自己的初步研究成果。大會演講重點之一是對早期癌症的研究，包括食道癌癌症風險的基因研究、乳癌原位癌惡化風險的研究、基因大數據對癌症進展的研究，以及液態生檢用於癌症篩檢的研究等。職也聽了一些有趣的教育演講，如鐵凋亡做為癌症弱點的治療發展、使用基因大數據幫助重新校準腫瘤突變負荷量以及免疫檢查點抑制劑的臨床療效結果，以及 17 種致命的染色體變異的發現等。另外，職也看了多個與肉瘤相關的研究，並與相關人員交換研究心得。最後，職以壁報的形式發表自己的研究” 探索鐵凋亡途徑以制定脂肪肉瘤的治療策略”。建議本院要積極發展液態生檢、建立對巨量資料的管理制度、加強本院大數據分析的平台建立與人才培育，以及投入細胞治療相關研究，並培養細胞治療相關人才。

關鍵字:液態生檢 (Liquid Biopsy)、大數據 (big data)、脂肪惡性肉瘤 (liposarcoma)、鐵凋亡 (ferroptosis)

目次

一、目的.....	3
二、過程.....	3
三、心得與建議事項.....	10

—

一、 目的

美國癌症研究協會 (AACR) 於 1907 年 5 月 7 日在華盛頓特區成立，是全球第一個也是最大的癌症研究組織。目前在 130 個國家和地區擁有超過 54,000 名成員，其中 56 人是諾貝爾獎獲得者。AACR 年會是癌症研究界的焦點，來自世界的科學家、臨床醫生、其他專業人員及病人團體等齊聚一堂，分享癌症研究的最新進展。職自 2001 即已加入 AACR 成為會員，其後經常參與年會的活動，並發表自己的研究成果。今年因為一方面疫情緩和，另一方面自己的研究也有初步成果，幾經考慮後，決定報名參加今年的年會。

二、 過程

(一) 重要大型演講：早期癌症的研究

今年 AACR 年會於 112 年 4 月 14 日 - 4 月 19 日在美國奧蘭多舉行。在眾多的演講中，職覺得一大重點是對早期癌症的研究。了解從癌前病變到惡性腫瘤轉變所涉及的步驟，可能有助於設計策略來阻止這一過程。

主題：食道癌癌症風險的基因研究

主講者：Phil H Jones, Wellcome Sanger Institute, Cambridge, United Kingdom

Phil H Jones 博士針對食道的研究發現，Notch1 突變的細則在正常食道組織中很常見，但在食道癌中要少得多。雖然 Notch1 突變到中年時在正常食道組織中很常見，但攜帶 Notch1 突變的克隆在食道癌中要少得多。在小鼠模型中，Notch1 的缺失有利於細胞增殖和擴增，但不會促進腫瘤發展。相比之下，p53 突變在正常食道和癌症中都很常見，並且驅動細胞擴增和腫瘤發展。他提出了一個模型，根據該模型，整體組織的突變現象，根據一個人攜帶的“好突變”（如 Notch1）和“壞突變”（如 p53）的數量來確定癌症風險。



Phil H Jones 博士



E. Shelley Hwang 博士

主題：乳房原位癌惡化風險的研究

主講者：Eun-Sil Shelley Hwang, Duke Cancer Institute, Durham, North Carolina, USA

E. Shelley Hwang 博士針對乳房原位癌 (ductal carcinoma in situ, DCIS) 進行研究。她所主導的乳癌癌前病變圖譜 (Breast Pre-Cancer Atlas) 是一項對於 DCIS 進展的研究。利用放射影像、組織空間分析和單細胞分子方法，研究癌細胞之間的空間關係、腫瘤微環境中的不同細胞分布，以及 DCIS 與鄰近浸潤性癌組織之間的關係，來定義出不同風險的病人。他們進一步設計了第三期隨機臨床研究，招募了新診斷並歸類為低風險 DCIS 的患者，並將他們隨機分配接受手術或積極治療監視。此一研究結果將有助於早期乳癌的處理與治療。

主題：基因大數據對癌症進展的研究

主講者：Elana J. Fertig, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Elana Judith Fertig 博士提出了支持計算生物學在腫瘤進化研究中的關鍵作用的數據。她認為應該透過基本數學的模式，作為大數據與技術分析的基礎。Fertig 試圖將用於天氣預報的計算方法應用於預測癌症的發展。她們團隊將空間蛋白質組學、單細胞技術和深度學習相結合，以揭示腫瘤細胞與微環境之間的相互作用，了解免疫細胞如何響應治療而發生變化，並預測聯合免疫療法的療效。



Elana Judith Fertig 博士 Phillip G. Febbo 博士

主題：液態生檢用於癌症篩檢的研究

主講者：Phillip G. Febbo, Illumina Inc., San Diego, California, USA

Phillip G. Febbo 博士則介紹游離 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 用於癌症篩查的潛力。目前臨床用於乳癌、肺癌和結直腸癌的單一癌症篩查試驗非常敏感，但特異性低且陽性預測值低：大約每 20 個篩查試驗陽性的人中，僅有 1 個實際上患有癌症。這意味著其餘 19 名測試呈陽性的人將接受不必要的後續檢查。多癌症早期檢測 (multi-cancer early

detection, MCED) 可從單次抽血中檢測多種類型的癌症。名為 DETECT-A 的臨床試驗利用一名為 CancerSeek 的平台，可偵測血中九種蛋白質生物標記和 16 種癌症基因突變的存在。儘管靈敏度較低，但與目前的單一癌症篩查測試相比，相較於傳統方式(二十分之一)，五分之一的測試呈陽性的人確實患有癌症。而以偵測 cfDNA 的甲基化變化做為癌症篩檢的 PATHFINDER 臨床試驗，陽性預測值為 38%。不過，目前 MCED 測試不會替代當前的單一癌症篩查方法。此外，MCED 測試是否會改善患者的長期結果，仍需要長時間觀察。

(二) 幾個有趣的教育演講

主題：鐵凋亡(ferroptosis)做為癌症弱點的治療發展

主講者：Boyi Gan, Department of Experimental Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.

鐵凋亡是一種鐵依賴性形式的調節性細胞死亡，由脂質過氧化物在細胞膜上的毒性積聚造成死亡。鐵凋亡有幾個重要的調控因子。胱氨酸-谷氨酸逆向轉運蛋白（系統 xc-；xCT）由兩個分子組成，即溶質載體家族 7 成員 11 (SLC7A11) 和 SLC3A2，負責從細胞外環境供應胱氨酸(cystine)。輸入的胱氨酸隨後被還原為半胱氨酸(cysteine)，這是三肽穀胱甘肽 (glutathione, GSH) 的關鍵成分。穀胱甘肽過氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 需要 GSH 來修復脂質過氧化並防止鐵凋亡。GPX4 的失活，無論是通過 xCT 抑制劑 erastin 導致的胱氨酸剝奪，還是通過 GPX4 抑制劑 Ras 選擇性致死小分子 3 (RSL3)，都會導致脂質的 ROS 積累，最終導致鐵凋亡。

癌症逃脫鐵凋亡的可能機制，包括限制含有磷脂的多元不飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的合成和過氧化及減少鐵的取得（如淋巴節液中，有較高含量的單不飽和脂肪酸，和較少的游離鐵，此種環境會促進黑色素細胞瘤轉移），以及上調鐵凋亡的防禦機制（如 BAP1 或 TP53 缺損會使 SLC7A11 表現增加）。而針對鐵凋亡發展癌症治療的策略，包括回復腫瘤對鐵凋亡敏感性（如 mTORC 抑制劑減少 GPX4 的量）以及結合鐵凋亡誘導劑與常規癌症治療（合併放射治療）。

我們也可利用癌症中的對鐵凋亡具敏感性的弱點來發展治療。如具有間質細胞 (mesenchymal cell) 特性的癌細胞，富含 PUFAs，容易發生鐵凋亡。去分化亞型的黑色素瘤細胞也因為還原型 GSH 的缺乏，導致這些細胞容易發生鐵凋亡。此外，某些癌細胞，如亮細胞腎細胞癌 (clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC) 和三陰性乳癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 細胞，因為富含有 PUFA 的醚磷脂 (ether phospholipids, ePLs)，

而易發生鐵凋亡。某些腫瘤抑制因子或癌基因的突變，會導致癌症容易發生鐵凋亡。如具有表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突變的非小細胞肺癌，因為對胱氨酸的高度依賴而易發生鐵凋亡。癌細胞也可能因 GPX4 依賴性和 GPX4 依賴性之間的不平衡引發的鐵凋亡。因此鐵凋亡可做為癌症治療發展的重要策略之一。

主題：使用 GENIE 數據幫助重新校準腫瘤突變負荷量，以及免疫檢查點抑制劑的臨床療效結果

主講者：Amin H. Nassar, Yale University, New Haven, CT, USA

免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICI) pembrolizumab 被美國 FDA 批准用於治療具高腫瘤突變負荷 (high tumor mutation burden, TMB-high; ≥ 10 突變/Mb) 的實體瘤。然而，TMB-high 的程度，做為用於不同患者群體中準確預測 ICIs 療效的生物標記，在很大程度上是未知的。本研究針對兩群接受 ICI 治療的病人，探討種族、TMB 和僅有腫瘤定序及有腫瘤-正常組織配對定序的影響。研究發現，在僅有腫瘤定序的組別，因受到種族差異的影響，而高估了 TMB-high 的比例。這種偏差在具有亞洲/非洲血統的患者中尤其明顯。在接受治療的非小細胞肺癌患者中，那些僅有腫瘤定序組而被錯誤分類為 TMB-high 的患者，其 ICI 治療的反應與 TMB 並無顯著相關。TMB-high 與 ICI 的療效相關性僅在歐洲血統的病人有顯著相關，並需要在非歐洲血統人群中驗證。在僅有腫瘤定序的病人中，利用大數據進行 TMB 校正，並發展多樣化的生物標記，方可減少因種族差異造成精準醫療的誤差。

主題：17 種致命的染色體變異：染色體不穩定性的泛癌綱要

主講者：Florian Markowitz, Cancer Research UK Cambridge Institute, Cambridge, United Kingdom

染色體不穩定性 (chromosomal instability, CIN) 會導致 DNA 大規模的缺失、擴增和重排。CIN 引起的廣泛的基因組複雜性是癌症重要標誌之一；然而，目前沒有系統性的框架來衡量不同的 CIN 的類型，及其對泛癌臨床表型的影響。此研究評估代表 33 種癌症類型的 7,880 個腫瘤中 CIN 的範圍、多樣性和起源，發現了 17 種不同基因特徵的 CIN 類型。這些基因特徵不但可預測藥物反應，並可發現的潛在的新靶標。此一框架也改進了我們對“同源重組” (homologous recombination) 機制受損的理解，這是最具有治療針對性的 CIN 類型之一。此一研究結果闡明了人類癌症基因組複雜性的基本結構，並為未來的 CIN 研究提供的方向。

(三) 肉瘤相關研究

主題：將 SKP2 基因剔除，可在 p53/Rb1 雙剔除轉基因小鼠模型中，誘導惡性骨肉瘤腫瘤中的巨噬細胞浸潤，並驅動與患者生存改善相關的基因表達

研究團隊主持人：Deyou Zheng 醫師，Department of Genetics and Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, USA

S phase kinase-associated protein 2 (Skp2) 為一 E3 泛素連接酶，可靶向細胞週期蛋白依賴性激酶 (CDK) 抑制劑 (CKI)，例如 p21、p27 和 p57 進行泛素化和降解，從而促進細胞週期的進展。在 p53/Rb1 雙剔除轉基因小鼠模型中 (double knockout, DKO)，可自發產生骨肉瘤腫瘤。若再將 Skp2 剔除 (triple knockout, TKO)，則發現會骨肉瘤腫瘤的生長減緩，老鼠的存活會改善。本研究進一步比較 DKO 和 TKO 腫瘤的基因表現，發現與 DKO 相比，TKO 腫瘤中與免疫微環境浸潤相關的基因表達顯著增加。其中巨噬細胞基因特徵最為明顯 ($P < 0.001$)，但也觀察到 B 細胞、內皮細胞和 T 細胞特徵顯著增加。IHC 還顯示巨噬細胞在 TKO 中較高 ($P = 0.08$)。在 83 個人類肉瘤標本中，TKO 中上調基因的高表達與 5 年總生存率顯著相關 ($p = 0.02$)，其中最相關的是巨噬細胞和 T 細胞的基因表徵。此研究顯示 Skp2 的調節可能會誘導惡性骨肉瘤中巨噬細胞和淋巴細胞浸潤到腫瘤微環境中，引發免疫反應。

主題：在骨肉瘤肺轉移過程中，初期轉移的微環境起始” 錨定細胞” (niche-initiating anchor cells) 和肺上皮細胞的相互作用機制，會驅動不同時期轉移腫瘤的相互合作

研究團隊主持人：Ryan D. Roberts 醫師，Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, USA

本研究利用標記系統，在轉移性骨肉瘤發展過程中的四個時間點，從小鼠中分離出腫瘤和腫瘤相關細胞進行研究。研究顯示，在骨肉瘤腫的細胞株，小鼠模型和患者標本均表現出顯著的基因表達的異質性。其中，一小部分腫瘤細胞會與肺上皮細胞形成相互刺激的旁分泌環 (paracrine)，驅動產生 IL1、IL6 和 CXCL8。這些“錨定細胞”成為在最初傳播到肺部後唯一存活下來的腫瘤細胞，而其他腫瘤細胞亞群無法持久。錨定細胞有高表現的 p21，但增殖能力低下。它們的存在會引起周圍肺上皮細胞的傷口癒合反應，導致第二型肺上皮細胞增殖並停滯在纖維化過渡狀態，造成類似無法癒合的傷口組織。具“錨定細胞”特性的骨肉瘤細胞產生的 IL6 和 CXCL8，會誘使血中的循環骨肉瘤細胞表現出生長/增殖表型。隨著轉移性病變的發展，具有這種生長表型的細胞逐漸取代錨定細胞。當用常規療法治療已形成的病灶時，病灶內的生長細胞死亡，而錨定細胞存活。使用阻斷 IL1 信號傳遞藥物、阻斷

IL6/CXCL8 信號傳遞藥物，或抗纖維化標靶藥物破壞錨定細胞-肺上皮相互作用，可防止肺轉移。

主題：在 KIT 激活酶的 ATP 結合口袋結構中，二級或三級同側 (in cis)突變，是造成胃腸道間質瘤藥物 ripretinib 抗藥性的機制

研究團隊主持人：Sebastian Bauer 醫師，Essen University Hospital, Essen, Germany

Ripretinib (Rip) 是一種激酶抑制劑，對突變 KIT 具有廣泛的活性。基於 INVICTUS 第三期臨床試驗的成功，Rip 被批准用於使用 3 種或更多激酶抑制劑治療後的胃腸道間質瘤 (Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST) 患者。但大多數病人在接受 Rip 一年內會發生疾病惡化。本研究對 25 例接受 Rip 治療後發生惡化的 GIST 病人的進展性病灶 (Rip-progressing GIST)進行 NGS 分析。其中，9/25 Rip-progressing GISTs 在 ATP 結合口袋結構中顯示突變 (ATP-BP; exon 13/14)。其中四個腫瘤，在激活環路 (AL; exon 17/18) 中有預先存在的突變，證實初級突變、ATP-BP 突變和激活環路突變為同側突變 (即在同一群細胞中發生：triple in cis; TIC)。使用具有 KIT 雙突變的 GIST 細胞株 (exon 11 + AL) 進行誘變篩選，當用 Rip 處理時，TIC-muts 是主要的藥物抗性機制。在 exon 11、exon 18 (A829P) 和 exon 13 (V654A) 中具有 TIC-muts 的 GIST 細胞株 T1 (T1-triple) 對 Rip 具有高度抗性。ATP-BP muts 的結構分析，顯示空間阻礙和范德瓦爾斯相互作用的喪失阻礙了 Rip 結合，進而造成對 Rip 的抗藥性。另外 3/25 Rip-progressing GISTs 僅在 exon 9 中攜帶致病性 KIT 突變。一原發具 exon 9 突變的細胞株 (T1-e9)對 Rip 的敏感性較等基因 exon 11 突變驅動細胞低 14 倍。但若在 T1-e9 添加典型的 AL mut (T1-e9-N822K)，則會使細胞再度恢復對 Rip 的敏感性。Nintedanib (NIN) 被發現為對 T1-triple 為最有效的藥物。而在混合具不同 KIT 突變的 GIST 細胞株的研究中發現，單獨使用 sunitinib (SU, 93% 抑制)，或每週交替使用 Rip 和 SU (96%抑制) 或 NIN (79%抑制)，為對混合細胞生長的最有效抑制處方。此研究顯示，KIT Exon 9 初級突變和 exon 13/14 (ATP-BP) 二級突變為在 Rip 抗藥性的重要機轉。同時或交替使用不同的 KIT 標靶藥物，可能是克服耐藥性的策略。

職與 Sebastian Bauer 醫師 (下左圖，中立者)當年都在 Dr. Jonathon Fletcher (下右圖，右立者)實驗室進修。Sebastian Bauer 醫師現在已是國際著名的 GIST 研究學者。有趣的是，Dr. Jonathon Fletcher 的公子 Benjamin S. Fletcher (下左圖，右立者)，因緣際會的到

Sebastian Bauer 醫師的實驗室工作，也是上述研究的主要參與者之一。讓我感嘆人生的機緣如此巧妙。



(四) 職的研究報告

職於 112 年 4 月 18 日以壁報形式發表職的初步研究成果，摘要如下：

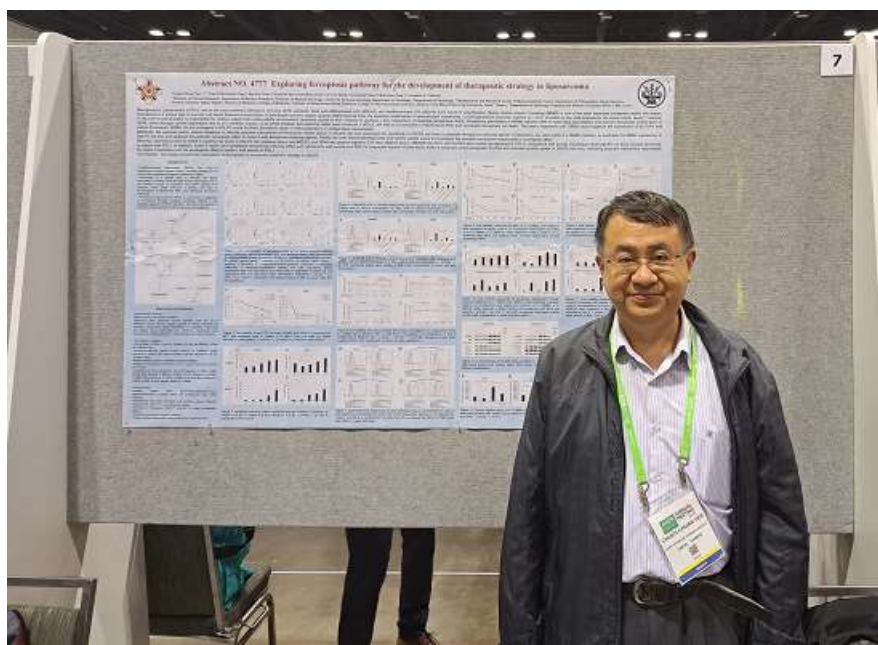
主題：探索鐵凋亡途徑以製定脂肪肉瘤的治療策略

背景：脂肪肉瘤 (liposarcoma, LPS) 是最常見的軟組織肉瘤 (STS) 亞型之一。分化良好的 LPS (well-differentiated LPS, WDLPS) 和去分化的 LPS (dedifferentiated LPS, DDLPS) 都具有 12q13-15 擴增。小鼠雙分鐘 2 同系物 (MDM2) 是該區域內最重要的致癌基因之一。鐵凋亡 (ferroptosis) 是一種獨特的壞死性細胞死亡類型，其特徵是來自磷脂膜氧化修飾的基於脂質的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的積累。腫瘤抑制因子 p53 (TP53) 可以抑制 SLC7A11 的表達並誘導鐵死亡。MDM2 是 TP53 的重要調控因子，可以在 TP53 依賴或非依賴機制中促進鐵死亡。因此探索鐵凋亡途徑可能有機會發現 DDLPS 的治療策略

方法：我們探索了公開基因數據庫，探討 DDLPS 中鐵凋亡相關基因的可能變異。然後我們測試 DDLPS 細胞株對可能的鐵凋亡誘導劑的敏感性。此外，我們使用 MDM2 抑制劑 nutlin-3 來調節 DDLPS 細胞株中 MDM2 的表達，並探索了 nutlin-3 與鐵凋亡誘導劑的潛在協同作用。最後，我們使用西方點墨研究和胱氨酸攝取測定，來研究導致協同效應的可能機制。

結果：GPX4 在 DDLPS 中的基因表達顯著低於脂肪組織和 WDLPS，DPP4 在 LPS 中的基因表達普遍高於脂肪組織。與脂肪組織相比，HMGCR、SLC7A11 和 SLC3A2 在 LPS 中大部分上調。兩種 DDLPS 細胞株都顯示出對 erastin 和 RSL3 的敏感性。此外，nutlin-3 可與 erastin 和 RSL3 接續使用，可引發協同鐵凋亡誘導作用和細胞毒性。此外，nutlin-3 處理可上調

SLC3A2 並增加 DDLPS 細胞株中的胱氨酸攝取。這可能是導致 multikinase 3 抗藥性以及 multikinase 3 與 erastin 或 RSL3 的協同作用的機制。我們的研究顯示，調節鐵凋亡是 DDLPS 的一種潛在治療策略。



三、心得與建議事項

職本次參加今年 AACR 年會，除吸取新知，並發表自己的初步研究成果，有下列的心得與建議事項：

(一) 精準醫療 (precision medicine) 已是全球趨勢，並要應用到早期癌症研究甚或癌症預防的階段。本院目前已有精準醫療委員會，除現有進展外，建議要積極發展液態生檢 (liquid biopsy)。

(二) 本院參與國科會的健康大數據計畫，已收集大量的基因、影像、數位病理的資料，將來這些資料會越來越多。而國外目前的基因資料非常欠缺亞洲與非洲的數據，他們希望能取得這些地方的資料。將來國外一定會尋求亞洲國家的合作。因此本院對這些巨量資料的管理，要建立制度，將來與國外活其他醫院合作，才能確保資安與本院的利益不受傷害。

(三) 大數據的分析應用已是癌症研究不可欠缺的一環，本院要加強本院大數據分析的平台建立與人才培育。

(四) 本次開會有聽了幾場細胞治療的演講。因職非細胞治療的專家，不敢太多著墨。國外已進步到異體的 CAR-T 治療。長庚醫院、台中榮總、中國醫大及北醫等均已建立免疫細胞治療實驗室，且已有相當成果。本院急需投入相關研究，並培養相關人才。