

出國報告（出國類別：開會）

第 122 屆日本皮膚科學會年會
The 122nd Annual Meeting of the
Japanese Dermatological
Association

服務機關：臺北榮民總醫院外科部整形外科

姓名職稱：邱宇任醫師

派赴國家/地區：日本

出國期間：112 年 5 月 31 日至 112 年 6 月 4 日

報告日期：112 年 6 月 7 日

摘要

日本皮膚科學會年會是日本年度重大學術會議，也是全球最大的皮膚科學術會議之一。世界各國的皮膚科醫師、學者及相關研究人員都會共同參與這場盛會，因而參加日本皮膚科醫學年會是學習瞭解最新的皮膚科臨床治療及研究進展的最好方法。在2023年的日本皮膚科學會年會上，我作為一名專注於黑色素瘤研究的整形外科醫師，有機會與全球同行深入討論最新的皮膚病理學發展並分享我在台灣的研究成果。會議的討論主題包括了最新的黑色素瘤治療方式，尤其是基因療法與個體化醫療的進展。此外，我也參與一個皮膚外科的進階手術實做課程，這些實做經驗對我自身的技能提升有莫大的幫助，也了解到皮膚科在外科手術的最新進展。在此次會議中，我發表了針對台灣黑色素瘤患者之細胞基因特異性的研究，並得到了許多寶貴的反饋。我期待將這次的學習與交流經驗轉化為實際的臨床成果，並將這些新知識帶給我們台灣的病患。期許自己在未來的行醫生涯中，能持續保持開闊的視野與學習的態度，樂於吸收新知，精進自己的臨床技能，以期自己能對台灣的醫界貢獻微薄之力。

關鍵字：日本皮膚科學會年會，黑色素癌

目次

一、	目的	3
二、	過程	3
三、	心得及建議	3
四、	建議事項	7
五、	附錄	8

一、 目的

日本皮膚科學會年會是日本年度重大學術會議，也是全球最大的皮膚科學術會議之一。世界各國的皮膚科醫師、學者及相關研究人員都會共同參與這場盛會，因而參加日本皮膚科醫學年會是學習瞭解最新的皮膚科臨床治療及研究進展的最好方法。在2023年的日本皮膚科學會年會上，我作為一名專注於黑色素瘤研究的整形外科醫師，有機會與全球同行深入討論最新的皮膚病理學發展並分享我在台灣的研究成果。

二、 過程

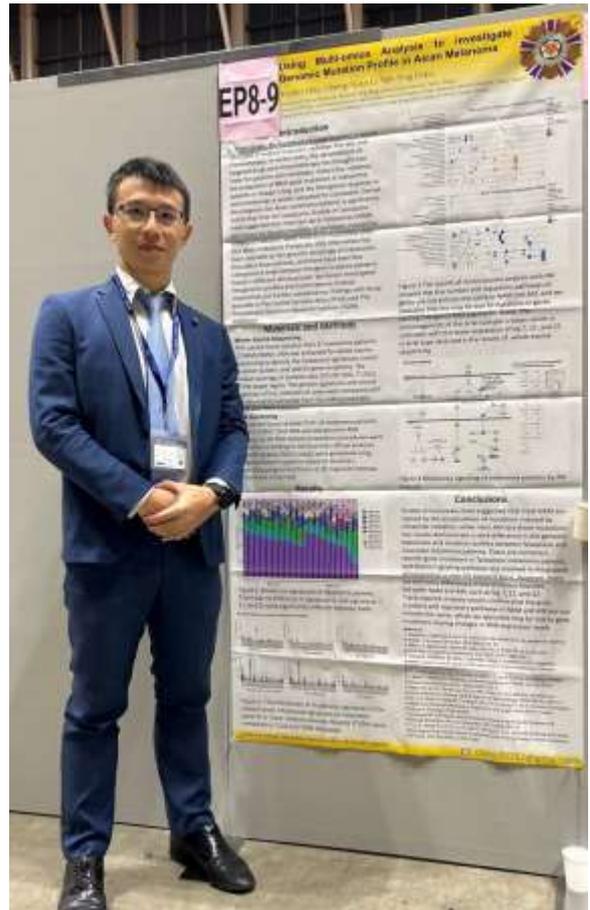
這次日本皮膚科醫學會能夠順利成行，首先要感謝的是國家科學委員會經費的補助，以及院方高層能批准我以公假的形式參與今年日本橫濱舉辦的大會。大會正式開幕典禮暨演講後，隨即展開一連串的主題與會議，會議中邀請在皮膚科及相關研究學者在各個領域中分享經驗、並有許多的影片示範或實作教學，之後並按照不同主題安排一系列深入的研討課程，包括演講、個案討論、現場示範、互動媒體以及眾多主題的課程教學等相關資源。除此之外還有醫學電子壁報論文發表部分，互相交流及討論研究及觀點。在與會期間我也以電子壁報論文報告分享我們台北榮總整形外科最近的黑色素瘤研究成果，和其他各國學者交流，獲益良多。

三、 心得及建議

這次的年會集結了來自全球各地的優秀皮膚科醫師與皮膚研究的學者，一同討論最新的皮膚學發展與研究成果。作為一名專注於黑色素瘤研究的整形外科醫師，這次的會議給了我許多新的觀點和思考。

首先，我對於會議中關於黑色素瘤最新治療方式的討論印象深刻。特別是對於基因療法與個體化醫療的進展，更加深了我對這個領域未來可能的影響。透過這些深入的交流，我獲得了許多關於如何將這些新的療法帶回台灣並應用於我自己的病患的想法。

詳細來說，黑色素瘤雖然在全球範圍內都有出現，但其發病率、表型特徵、以及基因變異等方面卻因種族和地理差異而存在顯著差別。對白種人來說，他們的膚色較淺，對紫外線的防護能力較弱，因此相對於其他種族來說，他們的黑色素瘤發病率較高。而且，由於基因緣故，白種人中的黑色素瘤通常會出現特定的基因突變，如 BRAF 或 NRAS 突變。相對的，亞洲人的黑色素瘤發病率較低，但並非沒有風險。我們的研究指出，亞洲人的黑色素瘤傾向於出現在較不常曝曬於陽光下的皮膚區域，例如手足的掌背部，也就是所謂的肢端型黑色素瘤。這類型的黑色素瘤並不常見於白種人，因此對於治療策略也需要有所不同。另外，亞洲人的黑色素瘤基因突變與白種人也有所不同，如較少 BRAF 突變，但較多 KIT 或細胞週期相關等基因突變。在白種人的黑色素瘤病患中，由於常見到如 BRAF 突變等特定的基因突變，因此開發出了針對這些突變的標靶藥物，例如 BRAF 抑制劑 vemurafenib 等。這些標靶藥物能精確地對抗癌症細胞中的特定突變，並因此顯著改善病患的預後。相對的，對於亞洲人的黑色素瘤，由於其基因突變與白種人不同，對標靶藥物治療的效果較差，因此需要採取不同的治療策略。另一方面，免疫治療，特別是免疫檢查點抑制劑，也已經成為黑色素瘤治療的重要一環。免疫檢查點抑制劑，如 PD-1 抑制劑和 CTLA-4 抑制劑，在白種人黑色素瘤的治療反應非常好。然而，在亞洲族群中免疫檢查點抑制劑的治療效果卻差了

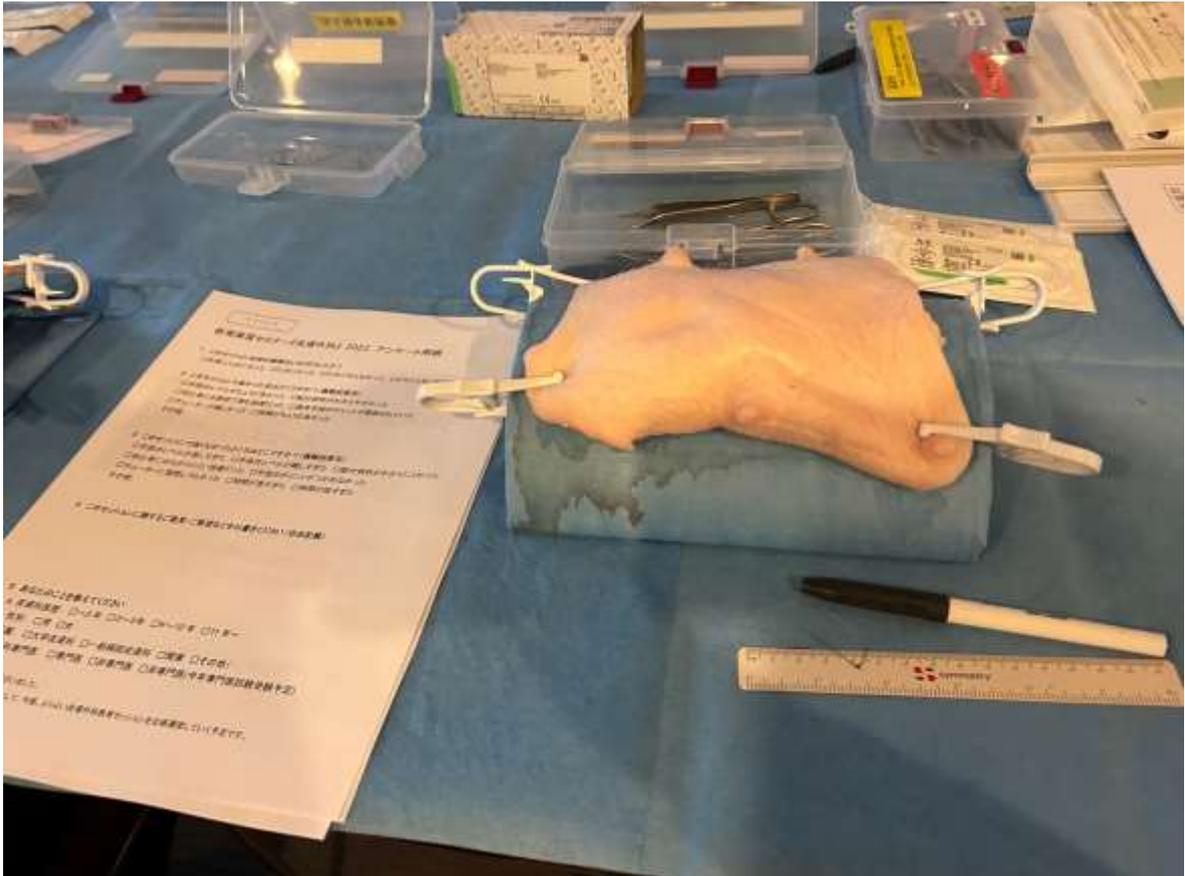


許多。這些都是我們針對於亞洲族群病患急需解決的問題。

因此，針對這個問題，有幸在這次會議上發表了我在台灣對於黑色素瘤的研究成果。我們的研究結果顯示，台灣和白種人的黑色素瘤病患在基因組表現和突變特性上存在鮮明的差異。台灣的黑色素瘤病患中，有許多特殊的基因突變，而在非紫外線曝曬區域的黑色素瘤生長中，也涉及到一些特定的訊號傳導途徑。然而，非肢端型黑色素瘤（NAM）與肢端型黑色素瘤（AM）之間在突變特性上，如突變特徵 7、21 和 22，仍然存在許多差異。至今，還沒有針對台灣的黑色素瘤病患進行著重在非肢端型黑色素瘤（NAM）與肢端型黑色素瘤（AM）的轉錄體學分析。轉錄體學分析的結果確認，在非肢端型黑色素瘤（NAM）與肢端型黑色素瘤（AM）中，基因數量和調控途徑並非完全相同，我們推測這可能是基因突變導致 RNA 表現層次變化的結果。此外，肢端亞型的免疫原性較低，這與肢端亞型在突變特徵 7、21 和 22 的表現較低相符。這份研究集中在台灣肢端型黑色素瘤患者之腫瘤細胞基因特異性的研究。能夠將我們國家的研究成果分享給全球的同儕，並得到他們的正面回饋與寶貴意見，是一件非常榮幸且有意義的事。



值得一提的是，這次會議我還參加了一個皮膚外科的進階手術實做課程。這個課程讓我有機會更深入了解和學習關於皮膚外科手術治療的進展，並有機會在導師的指導下實際操作，也了解了目前日本皮膚外科的現況。這次的經驗讓我對於臨床工作有了更多的理解和新的啟示，並讓我對於我自身的醫療技術有了新的提升。



在會議期間，我也把握這次的機會，與來自各地的同業進行了許多交流。這些人際互動不僅拓寬了我的視野，也使我與世界保持連結，更加了解全球最新的醫療趨勢與研究進展。

回顧整個年會，我感受到醫療研究的前線發展速度之快，以及我們醫療工作者需要不斷的學習與精進。這次的學習經驗對我在臨床與研究工作上有著極大的幫助，使我對於未來的醫療發展有了更深的理解與展望。

總的來說，我非常感謝這次有機會參加這麼一個高水平的國際學術會議。我相信這次的學習與交流經驗將對我未來的醫療工作與研究帶來深遠的影響。我期待在未來能夠將這次的學習轉化為實際的臨床成果，並且將這些新知識帶給我們台灣的病患。

再次感謝給我這次機會的每一位。我將繼續努力，以更深入的研究與更完善的服務，

回饋我們的病患與醫療社群。

四、建議事項

1 鼓勵醫師參加此類國內外的醫學會，因為研討會中有許多名師講授非常實用的課程，都值得各級醫師參與。而且可以幫助我們開拓視野、了解皮膚科及整形外科醫學領域的多元性。

2 參與本屆日本皮膚科醫學年會大大地拓展了我的視野，見識了許多現今新穎的治療趨勢及皮膚癌研究。本院多年來在皮膚癌的治療成績與歐美先進國家相近。藉由此會議之所學及研究的成果，不才未來會繼續加油多做研究及發表論文，為本科部及本院之研究成績貢獻微薄之力。

EP8-9



Using Multi-omics Analysis to Investigate Genomic Mutation Profile in Asian Melanoma

Yu-Jen Chiu, Cheng-Yuan Li, Teh-Ying Chou

Institute of Clinical Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan
 Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Department of Surgery, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan
 Department of Surgery, School of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan



Introduction

Traditionally, the treatment of melanoma has primarily consisted of surgical resection, radiation therapy, and chemotherapy. In recent years, the development of targeted drugs and immunotherapy has brought new hope for patients with metastatic melanoma. However, the proportion of BRAF gene mutations in melanoma patients in Taiwan is low, and the therapeutic response to immunotherapy is worse compared to Caucasians. Overall, the prognosis for Asian melanoma patients is significantly worse than that for Caucasians. Studies in Caucasians have suggested that most non-acral melanomas (NAM) are caused by the accumulation of mutations induced by ultraviolet radiation, while most acral melanomas (AM) lack these mutations. Previously, little information has been available on the genomic landscape of melanomas that affect Asian patients, and there have been few comparisons made between the gene mutation patterns found in different ethnic groups. We herein investigated the genomic profiles and transcriptome of Asian melanomas and further compared our findings with those available in The Cancer Genome Atlas (TCGA) and The Translational Genomics Research Institute (TGEN) databases.

Materials and Methods

Whole-Exome Sequencing

FFPE paired tissue samples from 37 melanoma patients (17NAM/20AM). DNA was extracted for whole-exome sequencing to identify the mutational signatures, tumor mutation burden, and specific gene mutations. The median coverage of samples was 157x (N:165x, T:152x) on the target region. The genetic signatures and clinical responses of this collection of cases were compared with the information extracted from the publicly available TCGA and TGEN database.

RNA sequencing

FFPE paired tissue samples from 23 melanoma patients (8NAM/15AM). Total RNA was extracted for RNA sequencing. All RNA sample preparation procedures were carried out according to the Illumina's official protocol. Sequencing data (FASTQ reads) were generated using Welgene Biotech's pipeline based on Illumina's basecalling program bcl2fastq v2.20. Ingenuity Pathway Analysis was conducted.

Results

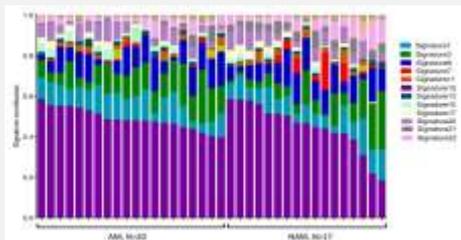


Figure 1 Mutational signatures of melanoma patients. There was no difference in signature 12, but signatures 7, 21, and 22 were significantly different between NAM

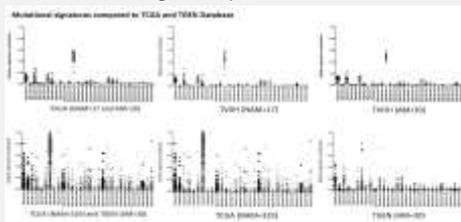


Figure 2 The distribution of mutational signatures in the present study. Mutational signatures of melanoma patients in Taipei Veterans General Hospital (TVGH) were compared to TCGA and TGEN databases.

Conflict of Interest :The authors have no conflicts of interest to declare

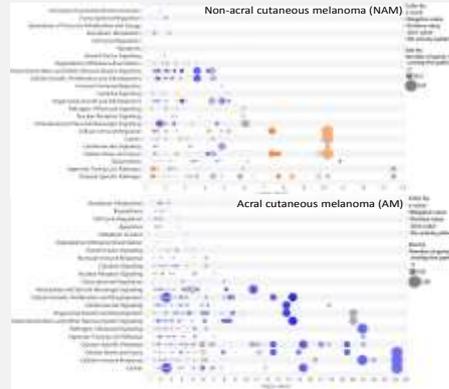


Figure 3 The results of transcriptome analysis with IPA showed that the number and regulatory pathways of genes are not entirely the same in NAM and AM, and we postulate that this may be due to mutations in genes causing changes in RNA expression levels. The immunogenicity of the acral subtype is lower, which is consistent with the lower expression of Sig 7, 21, and 22 in acral type observed in the results of whole exome sequencing

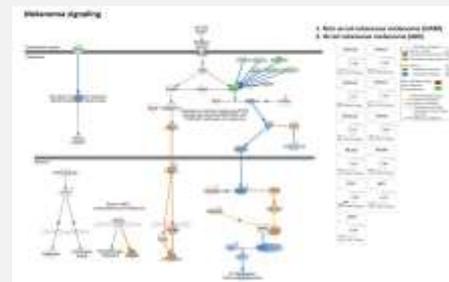


Figure 4 Melanoma signaling of melanoma patients by IPA analysis

Conclusions

Studies in Caucasians have suggested that most NAM are caused by the accumulation of mutations induced by ultraviolet radiation, while most AM lack these mutations. Our results demonstrate a stark difference in the genomic expression and mutation profiles between Taiwanese and Caucasian melanoma patients. There are numerous specific gene mutations in Taiwanese melanoma patients, and distinct signaling pathways are involved in the growth of melanomas in non-UV exposed areas. However, there are still many differences in the mutation features between NAM and AM, such as Sig 7, 21, and 22. Transcriptome analysis results confirm that the gene numbers and regulatory pathways in NAM and AM are not entirely the same, which we speculate may be due to gene mutations causing changes in RNA expression levels.

Reference

1. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: An update on systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):515-24.
2. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, Albert M, Ally A, Amin SB, et al. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-96.
3. Liang WS, Hendricks W, Kiefer J, Schmidt J, Sekar S, Carpten J, et al. Integrated genomic analyses reveal frequent TERT aberrations in acral melanoma. *Genome research.* 2017;27(4):524-32.
4. Sheen Y-S, Liao Y-H, Liao J-Y, Lin M-H, Hsieh Y-C, Jee S-H, et al. Prevalence of BRAF and NRAS mutations in cutaneous melanoma patients in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2016;115(2):121-7.
5. Sheen YS, Tan KT, Tse KP, Liao YH, Lin MH, Chen JS, et al. Genetic alterations in primary melanoma in Taiwan. *British Journal of Dermatology.* 2020;182(5):1205-13.
6. Wu C-E, Yang C-K, Peng M-T, Huang P-W, Lin Y-F, Cheng C-Y, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Melanoma: Experience at a Single Institution in Taiwan. *Frontiers in Oncology.* 2020;10:905.
7. Griewank KG, Schilling B. Next-Generation Sequencing to Guide Treatment of Advanced Melanoma. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):303-10.
8. Chiu YJ, Weng HY, Lin YJ, Lin YF, Yeh YC, Peng CK, et al. Genomic profiling with whole-exome sequencing revealed distinct mutations and novel pathways in Asian melanoma. *J Dermatol.* 2022 Dec;49(12):1299-1309.

✉ chiu70202@gmail.com