

**出國報告（出國類別：學術會議、參訪）**

**赴日本橫濱參加 2017 年第 18 屆由國際肺癌研究協會舉辦之世界肺癌大會  
(IASLC 18th World Conference on Lung Cancer)**

服務機關：臺北榮民總醫院 病理檢驗部

姓名職稱：周德盈部主任，何祥齡科主任

派赴國家：日本橫濱

出國期間：106 年 10 月 15 日至 10 月 18 日

報告日期：106 年 11 月 23 日

## 摘要（含關鍵字）

國際肺癌研究協會（International Association for the Study of Lung Cancer; IASLC）舉辦的世界肺癌大會（World Conference on Lung Cancer; WCLC）是全球最大致力於肺癌和其他胸部惡性腫瘤的多學科腫瘤學會議，每年舉行一次。病理檢驗部周德盈部主任及何祥齡科主任由院內補助參加2017年10月15日至10月18日在日本橫濱舉辦之第18屆世界肺癌大會，發表肺癌相關壁報論文二篇，分別為「Diagnosis and Monitoring of EGFR Mutation Status with cfDNA in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Prospective Single Institution Study in Asia」和「Expression of Mismatch Repair Proteins Associates with Survival and Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Adenocarcinoma Patients」，並全程參與大會議程，學習臨床肺癌診斷相關新知及學術研究之領先進展。此次會議我們主要著重於學習非小細胞肺癌之病理診斷、分子檢測、標靶治療及免疫治療新知。

### 關鍵字：

世界肺癌大會、肺癌、分子檢測、免疫治療、標靶治療

## 目次

一、 目的	-----4
二、 過程	-----4/7
三、 心得與建議事項	-----7/9
四、 附錄	-----10/11

## 一、 目的

赴日本橫濱平和國際會議中心(Pacifico Yokohama)參加 2017 年國際肺癌研究協會 (IASLC) 舉辦之世界肺癌大會 (WCLC)，發表壁報論文，藉以和許多國際專家學者交流意見，並參與大會舉辦之肺癌臨床新知及研究相關研討會。

## 二、 過程

1. 世界肺癌大會為國際肺癌和其他胸部惡性腫瘤最重要之多學科腫瘤學會議，與會人員包含胸腔、腫瘤、外科、放射治療、預防照護、免疫學和免疫治療領域等醫生、醫療及研究人員。在為期 4 天的議程中，總共舉辦了 100 多場關於非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、生物及病理機制(Biology/Pathology)、分子檢測(Molecular Testing)、化學治療及標靶治療(Chemotherapy/Target Therapy)、臨床試驗(Clinical Design/Clinical Trials)、免疫治療(Immunotherapy)、肺癌流行病學及國際菸害(Epidemiology/Tobacco Control and Cessation)等不同領域之議程和討論。我們此次會議主要的重點是著重於非小細胞肺癌之病理診斷、分子檢測、標靶治療及免疫治療新知。
2. 本次第一篇壁報論文報告時間為 4 月 16 日，題目為「Expression of Mismatch Repair Proteins Associates with Survival and Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Adenocarcinoma Patients」，由何祥齡科主任發表。配對錯誤修復系統 (Mismatch Repair ; MMR)為細胞內維持基因穩定之重要機制。當 MMR 基因功能受損時，會導致微衛星不穩定及基因突變的累積，此現象已知與許多癌症之成因有關，如大腸直腸癌、子宮內膜癌與卵巢癌等。近年來，有些研究指出 non-canonical MMR (ncMMR)功能可能存在於細胞中，與誘發基因突變(mutagenesis)有關。MMR 基因在肺腺癌成因所扮演的角色還尚未清

楚並有待釐清。我們的研究發現，在肺腺癌中高度表現 MMR 蛋白質群 (MLH1、PMS2、MSH3 和 MSH6) 之病患其總存活期及無惡性存活期皆較低表現之病患短，且病患使用標靶治療藥物 EGFR-TKI 的治療反應期(duration of response)亦較短。根據我們的發現，推測 ncMMR 的功能可能存在於肺腺癌中，與肺腺癌之致病機轉有關。此壁報論文在大會發表當天，獲得許多專家學者之詢問與討論。因為目前在大腸直腸癌之免疫治療藥物研究中，認為 MMR 缺失之腫瘤，腫瘤突變負荷量 (tumor mutation burden, TMB) 較高，免疫治療療效較佳，但在肺腺癌中，此機制關係尚未清楚。報告當天，許多學者也給予寶貴意見，可成為未來研究之方向。近期內也希望能完成論文的撰寫。

3. 第二篇壁報論文報告時間為 4 月 18 日，題目為「Diagnosis and Monitoring of EGFR Mutation Status with cfDNA in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Prospective Single Institution Study in Asia」，由周德盈部主任負責發表。此論文為分子病理科過去 1 年來，針對肺腺癌「液態切片」(Liquid Biopsy) 所做的研究。本計畫預計收集 150 個帶有 EGFR 基因突變之肺腺癌病患，在 TKI 治療前與治療後，不同時間點，萃取病患週邊血液之游離態核酸 (Circulating cell-free DNA; cfDNA)，偵測腫瘤 EGFR 基因突變，並結合臨床電腦斷層 (Computer Tomography) 結果，來評估「液態切片」於臨床應用之可行性。由初步結果顯示，大部分病患在 CT 看到復發前(平均約 50 天前)，即可由血液中檢測到腫瘤 EGFR 基因突變，且約有 50% 病患可檢測出抗藥性 EGFR T790M 突變。我們的研究結果認為，使用「液態切片」來執行 EGFR 基因突變檢測可應用於即時追蹤疾病進程、監控腫瘤復發及抗藥性產生。
4. 此次會議在非小細胞分子檢測及免疫治療方面獲得的新知與重點：

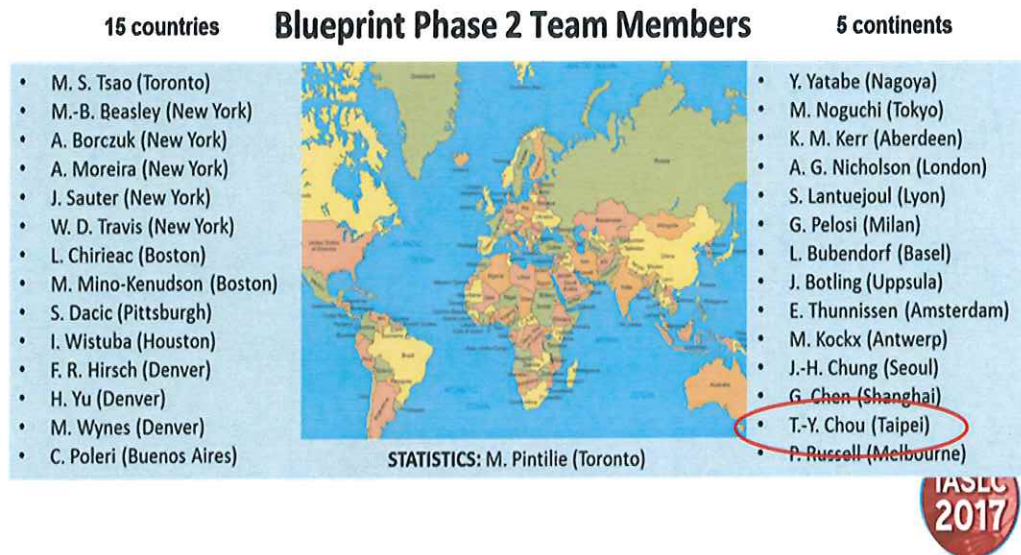
#### 4.1 非小細胞肺癌分子檢測方面，2017 NCCN Guideline for Non-Small Cell Lung

Cancer 建議臨床診斷為非小細胞肺癌之病患，須進一步執行分子檢測至少須包含 EGFR 基因突變、ALK 基因轉置、ROS1 基因轉置及 PD-L1 檢測。而臨床治療須針對不同之基因變異選擇不同的治療策略及標靶藥物。國際專家強烈建議非小細胞肺癌分子檢測方法的選擇須可涵蓋廣泛之基因變異，尤其針對與現階段發展的治療藥物相關之基因變異，如 HER2、MEK1、BRAF 基因突變、MET 基因放大等。IASLC 亦發表 2017 年最新之「Guideline of Molecular Testing in Lung Cancer」初稿，建議除了 EGFR 及 ALK 基因變異之外，非小細胞肺癌應增加 ROS1、RET、BRAF、HER2、MET 及 KRAS 基因變異之分子檢測。針對次世代定序技術之應用，考量檢測時效及組織檢體的有限性，專家建議優先使用次世代基因定序套組方式(NGS panel)，同時檢測多種基因變異，而非單次檢測單一變異，且須儘可能增加檢測基因之數目，以協助臨床醫師篩選適合之治療策略及臨床試驗。

- 4.2 本次大會另一個主要討論重點為肺癌免疫治療(Immunotherapy; IO)之新趨勢。目前美國 FDA-approved 的肺癌免疫治療藥物主要有 Pembrolizumab、Nivolumab、Atezolizumab，這些藥物的作用機轉為破壞腫瘤細胞和免疫細胞之間 PD-L1 與 PD-1 結合，進而活化免疫細胞之功能，毒殺腫瘤細胞。雖然先前研究認為腫瘤組織 PD-L1 表現量為 Pembrolizumab 治療預後之重要指標 (Keynote-010 Trial)。但在其他免疫治療藥物的臨床試驗結果卻有分歧，因此 PD-L1 表現量是否為免疫治療藥物之主要預後生物標記仍有待釐清。本次大會發表 Checkmate-026 Trial 的後續研究，結果令人十分振奮。Checkmate-026 (phase III) 為針對腫瘤細胞 PD-L1 表現大於 5% 以上的未治療第四期或復發之非小細胞肺癌病患，比較免疫治療藥物 Nivolumab 與 chemotherapy 的治療效果。此臨床試驗發現 Nivolumab 與 chemotherapy 治療效果沒有顯著差異。但其後續使用次世代基因定序執行 whole exome

whole exome sequencing (WES)，評估病患之 Tumor Mutation Burden (TMB) 並重新分析治療效果，發現腫瘤細胞的 TMB 相較於 PD-L1 表現量為更能預測免疫治療之療效。這個結果也指出在免療治療藥物之發展方面，PD-L1 表現量與 TMB 之結合，將是主要的生物標記。

4.3 IASLC 在此次大會發表「Blueprint Project Phase II」之結果。目前針對不同的 PD-1/PD-L1 免疫治療藥物，文獻報導使用的 PD-L1 IHC 染色平台 (staining platform) 及抗體株 (antibody clone) 不盡相同，且判讀標準也有很大的差異，這樣的分歧在臨床實務操作上會帶來許多限制。「Blueprint Project Phase II」主要針對現行臨床之檢體，以不同的染色平台及 PD-L1 抗體株，彼此之間作平行比對，以標準化及簡單化 PD-L1 檢測方法與流程，能符合臨床檢測之需求。此計畫為一個跨 15 個國家及 5 大洲之全球計畫，值得一提的是台灣由本院周德盈主任帶領之分子病理科也參與在此計畫執行中。



## 心得及建議事項:

### 1. 積極發展精準醫學相關之次世代基因定序技術，並有效應用於臨床:

非小細胞肺癌之治療已逐漸邁入個人化醫療的時代，腫瘤細胞之分子檢測可有效地幫助臨床醫師選擇適當的標靶治療藥物及策略。且隨著新世代治療藥物 (next generation inhibitors) 及免疫治療之發展，臨床上分析多樣腫瘤細胞基因變異之檢測需求也相對增加，如基因突變、基因轉置、拷貝數變異等。此次會議許多國際專家都建議臨床上應使用次世代基因定序技術，同時檢測多項非小細胞肺癌相關之基因變異，幫助臨床醫師快速且有效率地選擇適當的標靶治療藥物及策略。病理檢驗部分子病理科目前雖透過產學合作計畫，發展多項癌症相關之次世代基因檢測套組，近期開始以自費方式提供檢測服務，但與許多先進國家比起來，我們的速度仍是落後許多。有鑑於次世代基因定序技術之發展將是邁入精準醫學及個人化醫療的主要關鍵，期望未來病理檢驗部精準醫學中心之成立，能加速本院在次世代基因定序及精準醫學領域的發展，提升國際競爭力。

### 2. 積極培養及延攬生物資訊和大數據分析之人才，結合精準醫學之研究與發展:

近年來，非小細胞肺癌治療之發展已逐漸由標靶治療進展到免疫治療，標靶治療是針對特定的腫瘤驅動基因進行抑制，進而控制癌細胞生長，也因如此，標靶治療最後遇到的問題是腫瘤細胞產生抗藥性基因突變。而免疫治療是透過恢復體內正常的免疫功能，達到毒殺腫瘤細胞的作用。許多文獻證實免疫治療較標靶治療可長期有效抑制癌細胞之生長。由於免疫療法未來癌症治療的新方向，臨床上發展 Tumor mutation burden 及 Neoantigen 的檢測及分析方法變得十分重要。

Tumor mutation burden 及 Neoantigen 之檢測除了需要次世代基因定序之技術外，更重要的是需要有生物資訊方面的專才，將龐大的基因資訊進行系統性的分析與



整合。鑑於次世代基因定序技術與大數據分析是發展精準醫學最主要的二個決定性關鍵，本院目前基因大數據分析之專家相對較少，建議在發展精準醫學的同時，應積極培養及延攬相關人才。

3. 積極發展使用「液態切片」執行癌症相關之基因檢測:

「液態切片」是指藉由萃取病患週邊血液內癌組織所釋放之分子物質，如 circulating tumor DNA (ctDNA)、circulating tumor cells (CTC)等，來即時(real-time) 監控腫瘤組織之基因體變化，藉以早期評估治療預後及抗藥性的產生。傳統方法必須透過 re-biopsy 才能得知腫瘤組織之基因變化狀況，但在癌症末期之病患，尤其是肺癌，re-biopsy 困難度高且風險大；「液態切片」為非侵入性之抽血檢測方式，臨床應用性高。分子病理科自去年開始以「液態切片」方式檢測肺腺癌病患之 EGFR 基因突變，並提供自費服務。此次大會亦發表相關研究。未來應積極發展使用「液態切片」執行其他驅動基因及抗藥性基因檢測，包含發展其他類型之「液態切片」，如循環腫瘤細胞檢測等，並聯結於次世代基因定序技術與大數據分析，以完全現階段精準醫學之發展。

4. 此次參加 WCLC 國際會議，收獲良多，除了學習到最新的臨床新知之外，也刺激了研究上的想法與看見，更加了解目前國際上的共識與發展方向。非常感謝院內長官支持與鼓勵同仁參與重要國際會議，期望未來病理檢驗部不論在臨床工作及研究發展上都能不斷努力，追求卓越與創新。

### 三、 附錄

**Photo 1:**與周德盈部主任合照於 2017 WCLC 橫濱國際會議中心。

在幾百支世界國旗中，終於找到本國國旗



**Photo 2:**與胸腔腫瘤科邱昭華主任合照。

此次大會遇到本院邱主任率領的內科醫師團隊前往參加

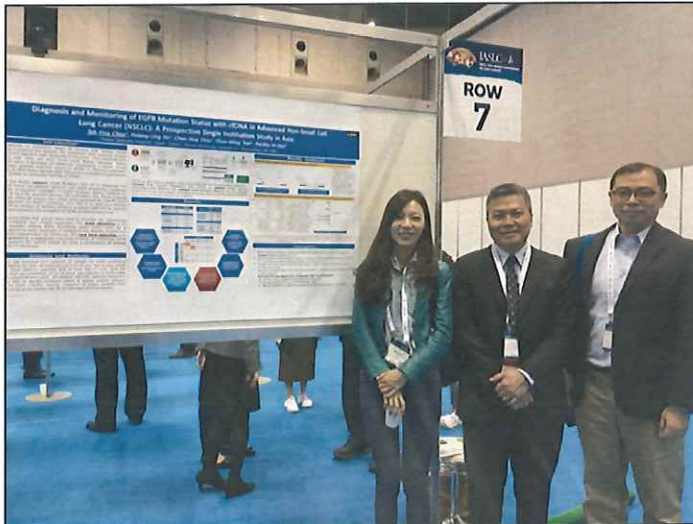


Photo 3-5: 此次大會發表之壁報。

