

出國報告（出國類別：進修）

# 111 年台灣精準醫療種子人才國外訓練 計畫

服務機關：衛生福利部豐原醫院

姓名職稱：姜淑芬主任

服務機關：衛生福利部臺東醫院

姓名職稱：張昱維醫事檢驗師

派赴國家：英國

出國期間：111 年 7 月 3 日~111 年 7 月 16 日

報告日期：112 年 2 月 2 日

## 報告摘要

受惠於定序技術一日千里的快速進展，精準醫療在醫療決策上的應用日趨成熟。過去受限於個人化差異的疾病治療困境，包含癌症、傳染病及遺傳性疾病等，在精準醫療的輔助下，病患將可在差異化的條件之下，得到最適切的治療。因此，世界各國的實驗室現況將逐步著重於不同個體之間疾病條件的識別，其中包含基因、環境、飲食、或生活型態上等差異，評估個人化的醫療風險並尋求最適合的醫療決策。本次由衛生福利部委由國家衛生研究院主辦的台灣精準醫療種子人才訓練計畫，已於牛津大學聖阿蒙學院(St Edmund Hall)進行為期兩週的 Academic Medicine 短期研習課程，受訓內容包含癌症醫療、傳染病防治（例如 COVID-19 及肺結核等）、移植醫療、藥物開發、神經科學、免疫相關疾病、代謝體學及大數據資料分析等與精準醫學發展相關的主題，由牛津大學各領域專家學者無私分享晚近研究成果並與學員充分意見交流，知識收穫多元且豐碩。本次報告將以「癌症治療」與「實驗室人才培育」為題提出本次出國受訓的心得報告。文中以英國牛津在精準醫療技術與應用的發展為例，深入淺出分析我國目前在該領域的現況與未來展望，為國內發展精準醫療計畫提供實質且具參考價值的心得報告。

## 目次

壹、目的.....	4
貳、活動及課程簡介.....	5
參、課程內容概述.....	7
肆、課程心得與建議.....	9
(一) 癌症精準醫療進展.....	9
(二) 未來實驗規劃及策略.....	16
(三) 台灣精準醫療實驗室的未來展望.....	16
(1) 實驗室合作.....	16
(2) 開發檢測項目.....	17
(3) 參與人體資料庫.....	17
(4) 成立讀書會.....	18
(5) 國際橋梁學習.....	18
伍、參考文獻.....	19
陸、課程活動照片.....	22

## 壹、目的

近年來，精準醫學為各國顯學。受惠於定序技術的進步，包含個人化醫療、癌症治療、新興傳染病及預防醫學等，均可納入精準醫學的研究對象。本次國外訓練課程即針對各項精準醫學研究標的，選派國內 25 名各領域專業人員至英國牛津大學聖阿蒙學院 (St. Edmund Hall) 進行為期兩週的短期訓練課程。主要學習目的包含：

- (1) 強化科學基礎概念：透過牛津大學各領域專家分享近期研究發現與技術，以授課及實驗室參訪方式了解英國現行發展精準醫學的研究水準。面對未來 10 年的醫學革命挑戰，我們值得向英國致敬並學習如何面對多體學時代的來臨。
- (2) 課後延伸學習與合作：面對各式疾病的挑戰，我們必須及時整合各項知識與資源，始能應付多變的複雜性問題。因此，希望透過本次短期進修建立與英國牛津大學各領域專家學者的合作關係，未來不論在生醫研發或醫療政策制定上都能有互享共學的同儕夥伴。
- (3) 發展國內精準醫學教育：本次計畫預計自 111 年起分三年選送國內學員赴英進修。未來希望所有完成訓練的種子人才，回國後能持續發展精準醫學相關教學及研究，為厚植國內精準醫學實力而努力，並以增進國人健康福祉為最終目的。

## 貳、活動及課程簡介

日期	時間	授課講師	活動及課程內容
111/7/3			抵達牛津大學 St. Edmund Hall
111/7/4	上午	Prof. Kathy Willis	學院院長致歡迎詞
		Prof. Chris Conlon	課程主席說明本次收訓課程內容
		Prof. Heidi Jansen-Berg	Towards personalised medicine using neuroimaging and neuromodulation
	下午	Dr James Howarth	St. Edmund Hall 圖書館導覽
傍晚	Prof. Chris Conlon	歡迎晚宴	
111/7/5	上午	Dr Ben Fairfax	Characterising the peripheral determinants of response to checkpoint immunotherapy across a large patient cohort
		Prof. Ronjon Chakraverty	New horizons in cellular therapy
	下午	-	自行規劃
111/7/6	上午	Prof. Sarosh Irani	Autoantibody mediated diseases of the nervous system- a Q&A session
		Prof. Chas Bountra	How is Oxford changing the way we discover new medicines for patients?
	下午	Prof. Susie Dunachie	實驗室參訪：Peter Medawar Building (Pathogen Research and Immunology)
111/7/7	上午	Prof. Chris Butler	Applied clinical research: The PRINCIPLE and PANORAMIC adaptive platform trials of treatments for COVID-19 in the community
		Prof. John Davis	Recent advances in the development of novel therapeutic approaches for Alzheimer's Disease
	下午	Dr Margarida Ruas	實驗室參訪(A): Visit to the Target Discovery Institute, NDMRB
		Dr Gamma Chi	實驗室參訪(B): Centre for Medicines Discovery
111/7/8	上午	Prof. Fergus Gleeson	The current and future role of AI and its limitations in the diagnosis of lung cancer

		Prof. Leanne Hodson	The metabolic consequences of obesity
	下午		自行規劃
111/7/9	全日		自行規劃 (週末)
111/7/10	全日		自行規劃 (週末)
111/7/11	上午	Prof. Simon Leedham	Stem cells and adaptive molecular phenotype in colorectal cancer
		Prof. Andrew Carr	Evidence and Surgery - Can they be improved?
	下午	Prof. William James	實驗室參訪：Virology at the Dunn School of Pathology
111/7/12	上午	Prof. Julian Knight	How genomics has provided insights into the immune response in severe infection due to COVID-19 and more generally the sepsis syndrome
		Prof. David Eyre	Pathogen whole-genome sequencing as a tool for molecular epidemiology and infection control
	下午	Prof. David Eyre	實驗室參訪：Big Data Institute
111/7/13	上午	Prof. Ian Pavord	Biomarkers in obstructive airway diseases
		Prof. Dame Sarah Gilbert	The Road to a Vaccine for COVID-19
	下午	Prof. Udo Oppermann	實驗室參訪：the Botnar Centre at the Nuffield Orthopedic Centre
111/7/14	上午	Prof. Anneke Lucassen	Ethical considerations in genomic medicine and research
		Prof. Deborah Gill	Clinical translation of gene therapy for rare lung diseases
	下午		自行規劃
111/7/15	上午	Prof. Peter Friend	New directions in transplant organ preservation and repair
		Prof. Jack Satsangi	Advances in understanding Inflammatory Bowel Disease
	下午	Prof. Chris Conlon	課程檢討與學員回饋
		Prof. Kathy Willis	團體合照
	傍晚	Prof. Kathy Willis	歡送晚宴 (頒發結業證書)
111/7/16			搭機回台

## 參、課程內容概述

英國牛津大學承襲傳統教育理念，於現代醫學教育與發展中扮演領頭羊的重要角色。本次受訓課程由衛福部委託國衛院承辦，選送國內 25 名學員至牛津大學接受為期 2 週的精準醫學學術教育訓練(Academic training course)。受惠於定序技術演進，精準醫學發展日趨成熟。英國首創國家級人體資料庫(UK biobank)，完成收集 15 萬名受測者全基因體定序(Whole genome sequencing, WGS)的建庫工程(Halldorsson et al., 2022)，邁入個人醫療世代的積極精神值得世界各國學習。基於精準診斷與精準治療的概念，本次受訓師資研究專長涵蓋癌症治療、醫學影像、大數據分析、代謝體分析、分子基因診斷、AI 學習、新興傳染病與疫苗發展及醫學倫理等領域。身為臨床醫檢師及科學研究人員，工作內容與研究領域涵蓋臨床診斷及資訊流行病學分析(Infodemiology)，因此本次國外訓練專注於實驗診斷方法及傳染病大數據分析。在實驗診斷工具的近代發展中，人類全基因體定序(WGS)已成為臨床工作上不可或缺的角色，如何利用定序資料達到病前預防、病中診斷及病後治療的個人化醫療價值都是未來精準醫療世代需要共同面對的課題；另外醫學影像在神經醫學上的應用也漸趨成熟，例如功能性核磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)對於腦部腫瘤、退化性疾病或近期常見的長新冠(Long COVID-19)等臨床診斷與治療應用上都有實質的幫助。另外，透過基礎與臨床實驗室的參訪，了解單細胞定序(Single cell sequencing)及單細胞酵素免疫法(Single cell ELISA)等實驗技術已有成熟的應用，順利解決了臨床珍貴細胞不足及實驗結果代表性不足的關鍵問題。更有趣的是，牛津大學醫學工程實驗室整合了數學、工程、資訊及生醫背景的團隊，共同開發 VR 實境的軟硬體產品，未來將實際應用於神經疾患的

診斷與病後復健上。另外，關於大數據分析及人工智能的開發應用，牛津大學也有極具潛力的成果。包含以全基因體定序技術警示新興傳染病(或已知法定傳染病)的發生及監測其傳染趨勢，另外透過病原體親緣分析(phylogenetic analysis)可了解疾病傳染脈絡。此外，WGS 分析更可以即時診斷過去認為困難分離培養的病原，例如 *Mycobacterium tuberculosis*，近期已有文獻發表直接以臨床樣本(如痰液或胸水)進行 WGS，不須經由病原培養過程即可快速診斷結核菌感染及確認抗藥性(Brown, 2021)。回顧這兩週在牛津大學外訓過程中，有幸與多數臨床醫師共學，彼此分享基礎研究與臨床治療上的心得與成果，除了上述課程內容中具有知識性與實務性的學習之外，有機會與參訓學員建立學術網路與知識交流亦為本次受訓的重要收穫。身為部立醫院體系在偏鄉醫療前線的醫療工作者，有感牛津大學在傳統教育中展現創新且質量兼具的研究量能，希望將此概念應用於臺東醫院身為偏鄉公醫的責任，落實精準醫療在醫學檢驗與治療上的應用價值。

## 肆、課程心得與建議

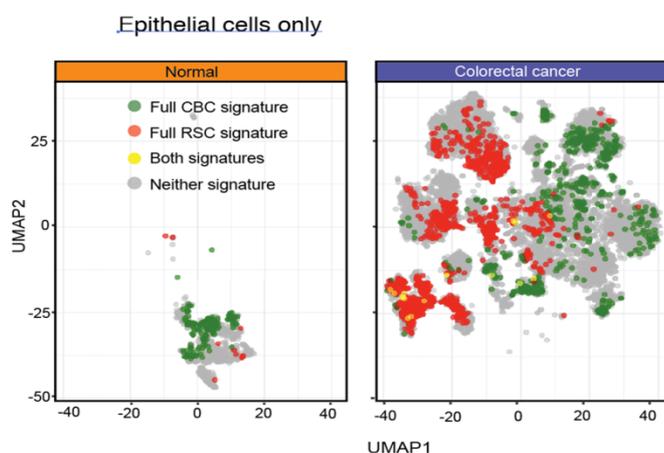
### (一) 癌症精準醫療進展

結直腸癌 (CRC) 是全球主要死因之一，在台灣癌症發生率為前三名，約 30% 的結直腸癌患者為直腸癌。在局部晚期直腸癌患者 (locally advanced rectal cancer patients, LARC) 中，先以同步放化療 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT)來縮小腫瘤，再加上全直腸系膜切除術(total mesorectal excision)來去除整個腫瘤被認為是改善局部控制、增加生存期和保持括約肌功能的最有效策略和標準治療。CCRT 是放療和 fluorouracil-based 化療的組合。大約 40-60% 的局部晚期直腸癌患者經過 CCRT 與手術後的腫瘤組織會出現一定程度的腫瘤消退，病理醫師會使用 tumor regression grade (TRG) 來評估反應。然而，仍有 30-40% 的患者在治療和手術切除後會發生局部復發或遠端轉移，進而造成癌症惡化或死亡(Sao *et al.*, 2017)。因此，尋找大腸直腸癌預後不良之生物標記(biomarker) 是一個重要研究焦點，由其在組織病理學、分子病理(molecular pathology)和免疫生物標記方面。分期、淋巴血管或神經周圍浸潤、Ras 或 Braf 突變、微衛星不穩定性(microsatellite instability)等標記，不但可以將大腸直腸癌分類與了解病程進展，還可提供臨床醫師更個人與精準的治療選擇，讓病人獲得更好的治療結果(Ryan *et al.*, 2020)

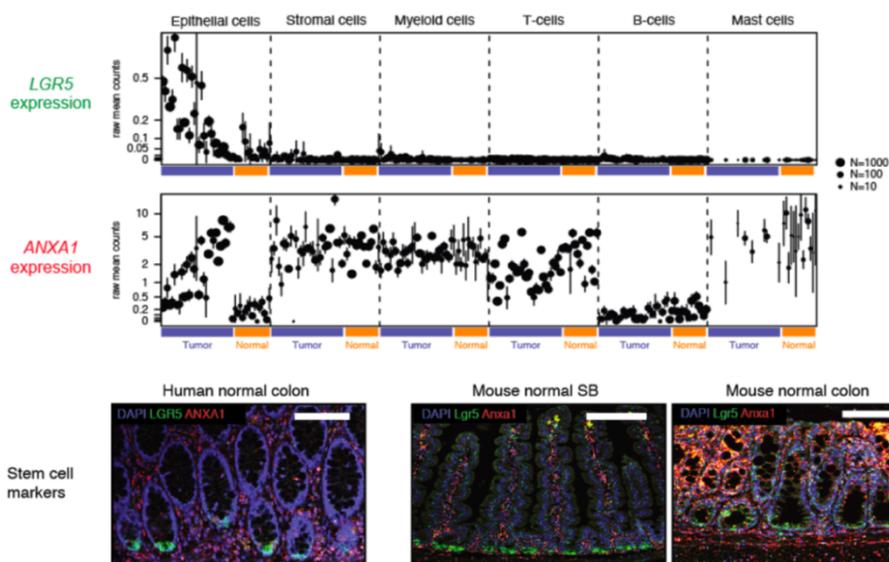
文獻指出當癌症病人在經某類化療或放射治療時，會促使腫瘤細胞引發免疫性細胞死亡(immunogenic cell death, ICD)之特殊死亡方式，釋放各種 damage-associated molecular patterns (DAMPs)，如 calreticulin (CRT)、ATP、high mobility group box 1 (HMGB1)與 annexin 1(ANXA1)等，這些 DAMPs 會與樹突細胞(dendritic cells, DCs)及淋巴球上

DAMPs 接受器，模式辨識受體(pattern recognition receptors, PRRs)結合，吸引和引發樹突細胞及淋巴球之辨識及毒殺腫瘤細胞功能(Hernandez *et al.*, 2016; Kroemer *et al.*, 2013)。這類治療被認為是重新啟動免疫系統與免疫監視的新契機，能夠在治療後對殘餘腫瘤細胞持續維持毒殺與清除作用，更被認為是治療成功的重要因素 (Wang *et al.*, 2018; Vacchelli *et al.*, 2016)。所以，近年來許多臨床研究聚焦在腫瘤微環境中之細胞激素、免疫細胞組成分布、淋巴球浸潤、基質細胞(stromal cells)改變、及腫瘤本身特異與變異、免疫性細胞死亡等，探討這些因素與癌症治療和預後之關係。

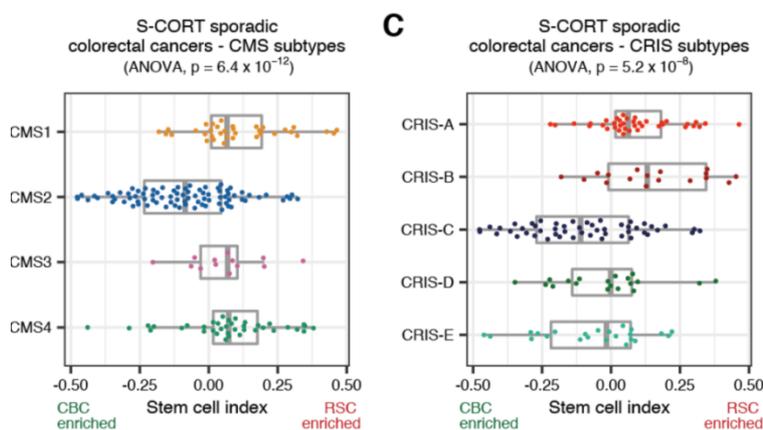
Prof. Simon Leedham 在這次的課程裡演講他最新腸道幹細胞的研究成果，他發現有兩種腸道幹細胞高量存在於人類結直腸癌腫瘤組織中(Fig. 1)，為負責腸道平衡 crypt-base columnar stem cells (CBCs) 和負責修復與再生功能 regenerative stem cell (RSCs) (Munoz *et al.*, 2012; Yui *et al.*, 2018)。他以單細胞 RNA 定序(scRNA-Seq)方法分析可明顯區分 CBCs 與 RSCs 族群。並且他發現使用兩種 stem cell marker (LGR5 和 ANXA1) 來定量與計算出 Stem cell index 可區分這兩種 CBCs 與 RSCs 腸道幹細胞(Fig. 2)。最令人驚訝的是，藉由 Stem cell index 不但推知這兩種腸道幹細胞分子表型(molecular phenotype)，而藉由量化的 Stem cell index 映射結直腸癌之 molecular subtype (Fig. 3)。



**Fig. 1** Human CBC and RSC cell populations at scRNA-Seq level. (摘自Prof. Simon Leedham 投影片)



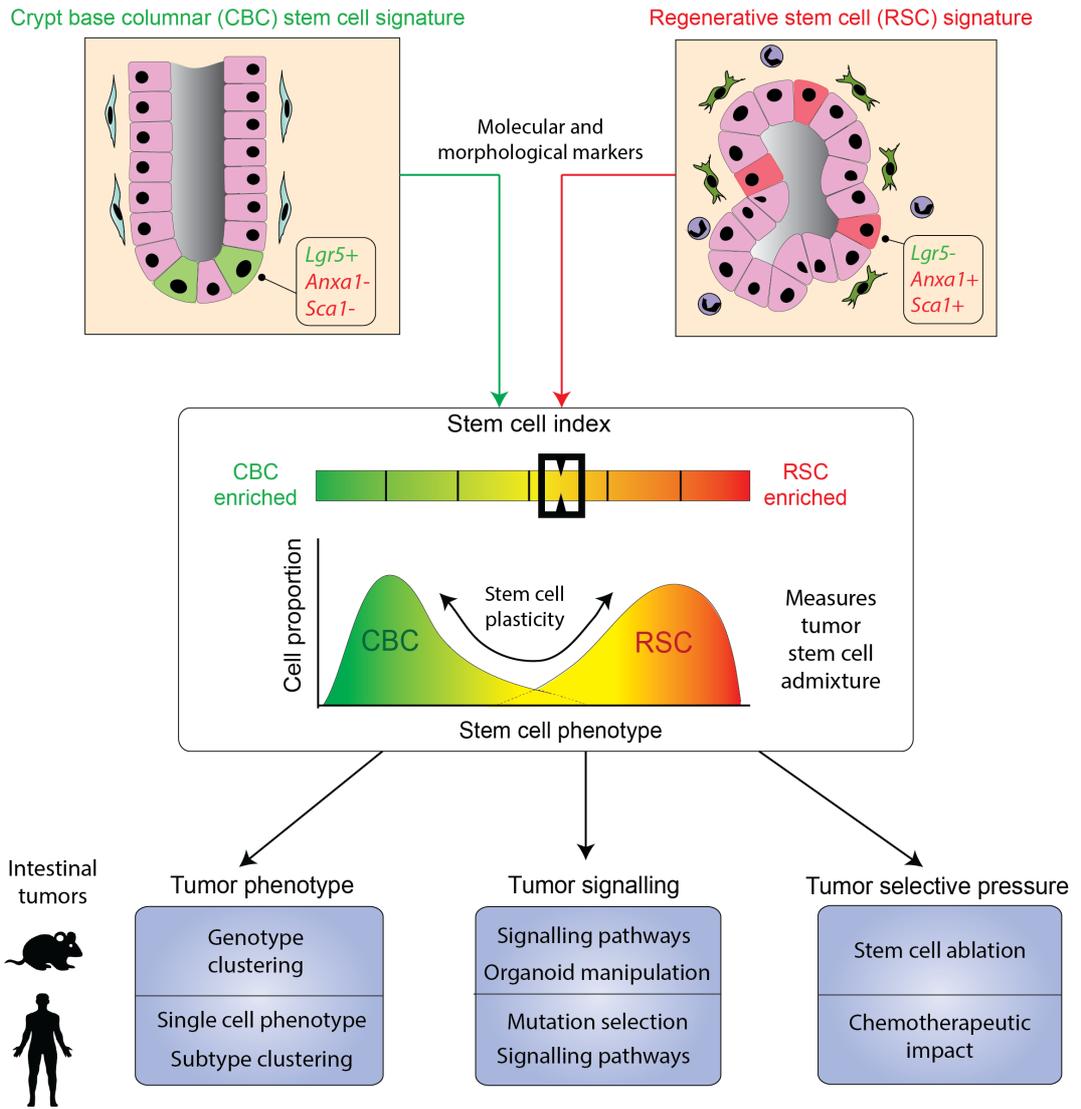
**Fig. 2** Stem cell marker staining. (摘自Prof. Simon Leedham 投影片)



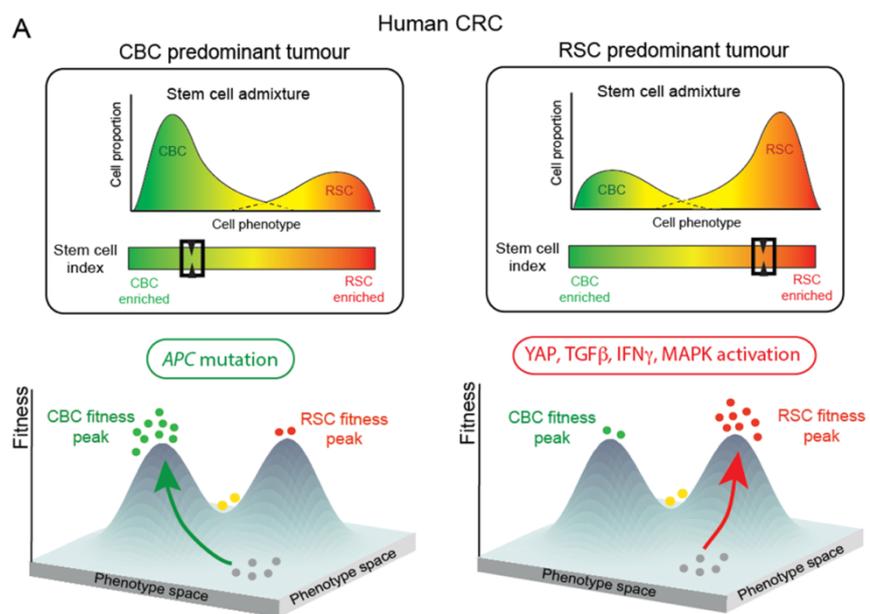
**Fig. 3** Stem cell molecular phenotype skewed in different human CRC molecular subtypes. (摘自Prof. Simon Leedham 投影片)

當他們進行動物實驗及人類結直腸癌組織 organoid 實驗中發現腫瘤幹細胞之 molecular phenotype 與腫瘤突變和腫瘤微環境訊號有關，並與治療效果有關，表現高量 ANXA1 的 RSCs 與腫瘤突變和治療效果有相關性(Fig. 4)。然而，在以 Cox 比例風險

回歸的結直腸癌臨床數據中，Prof. Simon Leedham 卻沒有觀察到 Stem cell index 與存活率之間的任何顯著關聯。因此，Prof. Simon Leedham 改收集在診斷和手術切除間接受 6 週 neoadjuvant oxaliplatin and 5-FU 處置結直腸癌病人的 biopsy 與開刀檢體，觀察經化療處置之前後檢體其 Stem cell index 所對應 molecular phenotype 之變化，將患者分別分為“static”或“plastic”兩組，並發現腫瘤適應變化的能力與對治療的臨床反應之間存在關聯。所以，Prof. Simon Leedham 認為結直腸癌腫瘤組織中 CBCs 與 RSCs 之平衡是具有適應性與可塑性的。所以，他們提出一個以 CBC-RSC molecular phenotype 為軸線的 fitness landscape model，其中個體腫瘤腸道幹細胞群分佈則沿著與平衡在 CBC-RSC 表型軸，因此當腸道幹細胞群受到壓力時，如內在基因變異、外在微環境刺激或化療治療，會引發腸道幹細胞適應性及可塑性，並沿該 CBC-RSC 表型軸偏移(Fig. 5)。



**Fig. 4** Stem cell index. (摘自Prof. Simon Leedham 投影片)



**Fig. 5** Fitness landscape model. (摘自 Prof. Simon Leedham 投影片)

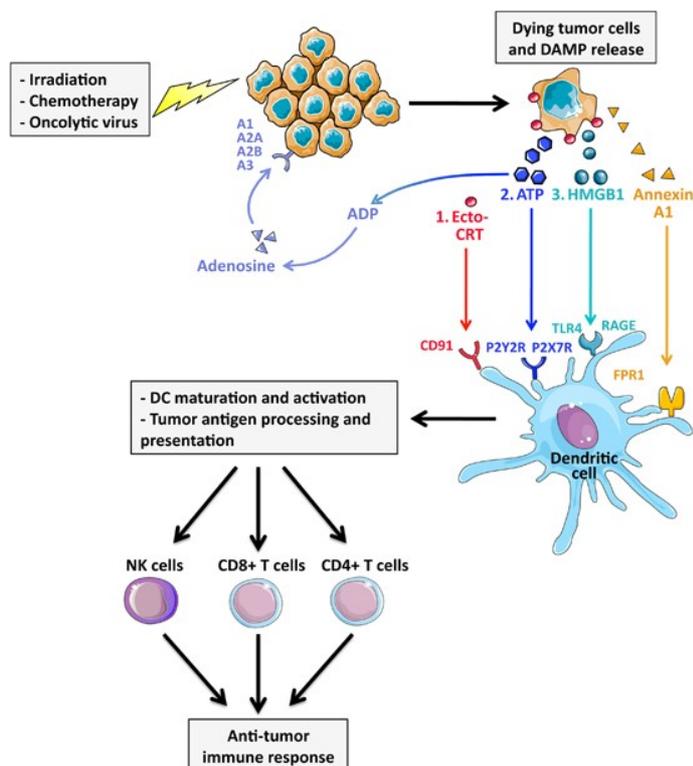
在 Prof. Simon Leedham 演講與討論過程中，他表示結直腸癌 tumor evolution 與 heterogeneity 是一種基於表型(phenotype)的自然選擇(natural selection)結果，而此表型則是基因型與腫瘤微環境共同造成的，並與腸道幹細胞有關。存在於腫瘤的腸道幹細胞會受到內在基因變異、外在微環境刺激或化療治療發生適應性及可塑性，因此使得化療無法有效殺死幹細胞，進而使得治療效果不彰。此外，他僅發現腫瘤中腸道幹細胞適應變化的能力與對治療的臨床反應之間存在關聯。在尚未發表的結果中，他發現經過化療治療之腫瘤腸道幹細胞的可塑性，是可回復回原先 molecular phenotype 的，和腫瘤腸道幹細胞 molecular phenotype 與發生遠端轉移的器官有關。

癌症治療日新月異，許多創新的化學治療、放射治療、標靶治療及手術治療皆提高癌症病患的治療效果，然而腫瘤本身異質性的發生與存在卻是目前治療上的瓶頸，而其中腫瘤幹細胞在腫瘤異質性發生與存在扮演重要角色，更被視為是腫瘤細胞能逃脫治療而發生抗藥性的主要因素之一。此外，抗腫瘤免疫更被視為是能清除癌症的終極治療方式，因此了解發生在腫瘤的抗腫瘤免疫，是一個能抗癌成功重要因素。

Prof. Simon Leedham 的研究結果非常有趣，也與我們近幾年的研究相互呼應。近年來，我們研究著重於化療或放射治療時誘導的免疫原性細胞死亡、DAMPs 釋放、模式識別受體 (PRR) 單核苷酸多態性 (SNP)、腫瘤浸潤淋巴細胞、腫瘤微環境細胞激素產生和抗腫瘤免疫之相關性及分子模式 (Huang *et al.*, 2018; Huang *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2021)。這些現象都類似 Prof. Simon Leedham 觀察到腸道幹細胞在經過 selective pressure 發生“static”或“plastic” molecular phenotype 與對治療的臨床反應有關聯性的現象。Prof. Simon Leedham 使用

Stem cell index 用來評估 molecular phenotype 的 stem cell marker (LGR5 和 ANXA1)，其中之 ANXA1，是 damage-associated molecular patterns (DAMPs)的一種，而 ANXA1 的接受器為模式辨識受體中(PRRs)之 formyl peptide receptor-1 (FPR1)。在我們最近發表在 2021 Cancer Immunol Immunother 的臨床轉譯研究發現在晚期直腸癌經同步化學與放射治療(CCRT)患者若其具有 FPR1- E346A CC 基因型，會降低樹突細胞移動與成熟能力和 T 淋巴球的移動能力，造成 CD8+ T 淋巴球浸潤變少進而影響患者抗腫瘤免疫能力，導致降低同步化學與放射治療(CCRT)效果與縮短病患存活期(Chiang *et al.*, 2021; Chiang *et al.*, 2021)。

將 Prof. Simon Leedham 研究與本實驗室近年結果相結合後，後續研究將朝向了解 ANXA1 在結直腸癌腫瘤中的角色，評估個體腫瘤在受到治療後腫瘤幹細胞適應性與抗腫瘤免疫反應之關係。



**Fig. 6** DAMPs和PRRs與抗癌免疫反應之關係 (Hernandez *et al.*, 2016)

## (二) 未來實驗規劃及策略

1. 收集接受 neoadjuvant therapy 或 CCRT 治療之結直腸患者石蠟包埋福馬林固定(FFPE) 檢體製作成組織微矩陣(tissue array, TMA)，與病理結果與臨床數據。
2. 進行 FPR1- E346A 基因型分析
3. 進行 TMA 免疫組織染色，包括 LGR5 和 ANXA1 螢光免疫雙染色、CD3+和 CD8+ TILs
4. 評估 ANXA1 在結直腸癌其腫瘤腸道幹細胞適應性與抗腫瘤免疫反應之角色與關係。

## (三) 台灣精準醫療實驗室的未來展望

關於台灣精準醫療現況與未來的發展，特以本部所屬醫院為例，就牛津受訓所學進行延伸討論。衛生福利部臺東醫院與豐原醫院精準醫學實驗室在兩院院長促成下建立代檢合作關係，主要針對癌症伴隨式診斷 (companion diagnostics, CDx)執行檢測作業，其項目包含 EGFR、KRAS 及 BRCA1/2 等基因突變檢測；部分檢體需病理輔助診斷者則另委託部立彰化醫院病理科執行癌組織特殊染色，如免疫組織化學染色(IHC)。上述工作內容均為癌症精準治療所需之診斷工具及技術。綜合本次國外訓練課程所建立的精準醫學概念以及造訪牛津大學學術環境的見聞提供以下想法，作為工作上落實精準醫療概念的具體建議。

- (1) **實驗室合作**：牛津大學為人樂道的優勢是在傳統中突破創新，集眾人之力來創造學術價值。研究工作上，個別實驗室間講求合作精神，透過「截長補短」的方式協作實驗並彼此分享研究成果。因此，建議維持並深化與外院精準實驗室在臨床的合作，除轉送檢體委託代檢外，可就實驗診斷方法及學術研究選派人員受

訓及協作。一方面維持本院執行癌症伴隨式診斷的精準醫療作業，亦可透過代訓方式將基因突變檢測方法或癌組織特殊染色技術導入臺東醫院實驗室，同時促進院際間學術研究風氣。平行推移合作概念，建議可由醫福會主導精準醫學實驗室計畫，指定一家核心實驗室結合各地區衛星實驗室組成實驗室網絡，透過專業分工方式執行基礎與臨床實驗工作。以此為基礎，未來亦可透過實驗室網絡執行人體資料庫收案計畫，以部立醫院在各地方紮根的醫療優勢，應可快速建置多樣性與豐富性兼具的人體資料庫系統。

**(2) 開發檢測項目：**因應實驗室自行開發檢測(Laboratory Developed Tests, LDTs)法

規及技術層面漸趨成熟，臨床實驗室在「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法(以下簡稱特管法)」規範下，為達成診察、診斷或治療特定病人或疾病之目的，可由認證實驗室自行建立及操作基因診斷相關實驗，以符合臨床精準醫療需求。臺東醫院醫事檢驗科為 ISO15189 認證實驗室，無論人員素質、檢驗技術及品質均已符合國際認證規範。建議未來依特管法就合適項目(如特定套組或特定片段的基因定序或傳染病分子檢驗等)申請 LDTs 實驗室認證，成為臺東地區首家實驗室自行開發檢測實驗室，以實際行動落實偏鄉精準醫療照護的公醫精神。

**(3) 參與人體資料庫：**臺東醫院位於族群薈萃的臺東地區，對於參與國家級人體

資料庫具有種族多樣性的優勢。未來世界將是資料庫當權的時代，當精準醫療模式成熟時，醫療現場將以個人基因定序資料取代傳統病歷資料成為臨床醫師重要的診療參考依據。因此，參與並存取大型資料庫必為未來趨勢。本院雖非重症及困難病症型醫療院所，但種族多樣性及代表性亦可為資料庫提供具有參考價值的樣

本資訊。建議參與國家級大型人體收案資料庫的收案及協作工作，例如台灣人體生物資料庫(Taiwan Biobank)或台灣精準醫療計畫(Taiwan Precision Medicine Initiative, TPMI)等，除提供樣本或個案臨床報告以豐富資料庫外，未來更可利用資料庫資訊輔助臨床診斷及學術研究。

(4) **成立讀書會**：兩週牛津見聞，發現其科研機構均備有交誼空間，簡約的空間擺設幾張桌椅和咖啡機構成一處可交流意見和思考的場所，每天下午工作結束前的交誼時間是重要腦力激盪和彼此交換意見的機會。有別於英國講究個人工作自主權的社會風氣，國人的職場文化及勞動條件迥異，無需強迫學習英國人在交誼廳激發創意和建立人際網絡的方式。然而基於共同學習和同儕分享的精神，我們可以讀書會模式或時下流行的 **clubhouse** 進行小團體共學，讓有興趣不同領域學習的同好在約定時間裡彼此分享知識內容，也可定期邀請專業師資專題討論，增加同仁在各自工作領域的專業知能。此舉除了可以讓同仁在繁忙的工作環境中找到喘息的空間，更可以增進彼此的專業知識和凝聚工作共識。

(5) **國際橋梁學習**：本次國外參訓課程由 **OXCEP (Oxford Chinese Economy Programme)**安排牛津大學課堂授課、科研機構參訪及學員食宿需求。OXCEP 現任主席(旅居英國台灣人)正向鼓勵學員在課程中積極學習，並歡迎在課後與牛津大學建立持續學習的管道，包含交換學生、博士後研究、或短期訪問學者等，任何形式的學術交流 OXCEP 都很樂意協助安排與提供建議。因此，建議台灣產(醫療或生醫科技工廠)、學(高等教育學校或科研單位)單位可與牛津大學相關領域實驗室建立實質學術合作，無論代訓研究人才、產學合作或邀請知名學者來台授課演講等，

均可厚植台灣在生醫產業及科研學術上的影響力。

## 伍、參考文獻

Chen DS, Mellman I (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle.

*Immunity* 39 (1):1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012

Chen TW, Huang KC, Chiang SF, Chen WT, Ke TW, Chao KSC. (2019) Prognostic

relevance of programmed cell death-ligand 1 expression and CD8<sup>+</sup> TILs in rectal cancer

patients before and after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.*

145(4):1043-1053.

Chiang SF, Huang CY, Ke TW, Chen TW, Lan YC, You YS, Chen WT, Chao KSC. (2019)

Upregulation of tumor PD-L1 by neoadjuvant chemoradiotherapy (neoCRT) confers

improved survival in patients with lymph node metastasis of locally advanced rectal

cancers. *Cancer Immunol Immunother.* 68(2):283-296.

Chiang SF, Huang KC, Chen WT, Chen TW, Ke TW, Chao KSC (2021) An independent

predictor of poor prognosis in locally advanced rectal cancer: rs867228 in formyl

peptide receptor 1 (FPR1). *Oncoimmunology* 10 (1):1926074.

doi:10.1080/2162402X.2021.1926074

Chiang SF, Huang KC, Chen WT, Chen TW, Ke TW, Chao KSC (2021) Polymorphism of

formyl peptide receptor 1 (FPR1) reduces the therapeutic efficiency and antitumor

immunity after neoadjuvant chemoradiotherapy (CCRT) treatment in locally advanced

rectal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* doi:10.1007/s00262-021-02894-8

Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF (2016) Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene* 35 (46):5931-5941. doi:10.1038/onc.2016.104

Huang CY, Chiang SF, Chen WT, Ke TW, Chen TW, You YS, Lin CY, Chao KSC, Huang CY., (2018), HMGB1 promotes ERK-mediated mitochondrial Drp1 phosphorylation for chemoresistance through RAGE in colorectal cancer. *Cell Death Dis. Sep* 26;9(10):1004.

Huang CY, Chiang SF, Ke TW, Chen TW, Lan YC, You YS, Shiau AC, Chen WT, Chao KSC. (2018). Cytosolic high-mobility group box protein 1 (HMGB1) and/or PD-1+ TILs in the tumor microenvironment may be contributing prognostic biomarkers for patients with locally advanced rectal cancer who have undergone neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 67(4):551-562.

Huang KC, Chiang SF, Chen WT, Chen TW, Hu CH, Yang PC, Ke TW, Chao KSC. (2020) Decitabine Augments Chemotherapy-Induced PD-L1 Upregulation for PD-L1 Blockade in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 12(2):462.

Huang KC, Chiang SF, Yang PC, Ke TW, Chen TW, Hu CH, Huang YW, Chang HY, Chen WT, Chao KSC. (2021) Immunogenic Cell Death by the Novel Topoisomerase I Inhibitor TLC388 Enhances the Therapeutic Efficacy of Radiotherapy. *Cancers (Basel).*13(6):1218.

Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L (2013) Immunogenic cell death in cancer

therapy. *Annu Rev Immunol* 31:51-72. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100008

Ryan EJ, Creavin B, Sheahan K (2020) Delivery of Personalized Care for Locally Advanced

Rectal Cancer: Incorporating Pathological, Molecular Genetic, and Immunological

Biomarkers Into the Multimodal Paradigm. *Front Oncol* 10:1369.

doi:10.3389/fonc.2020.01369

Sao Juliao GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Araujo SEA, Fernandez LM, Perez RO (2017)

New Strategies in Rectal Cancer. *Surg Clin North Am* 97 (3):587-604.

doi:10.1016/j.suc.2017.01.008

Vacchelli E, Enot DP, Pietrocola F, Zitvogel L, Kroemer G (2016) Impact of Pattern

Recognition Receptors on the Prognosis of Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant

Chemotherapy. *Cancer Res* 76 (11):3122-3126. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0294

Wang Q, Ju X, Wang J, Fan Y, Ren M, Zhang H (2018) Immunogenic cell death in

anticancer chemotherapy and its impact on clinical studies. *Cancer Lett* 438:17-23.

doi:10.1016/j.canlet.2018.08.028

Brown, A. C. (2021). Whole-Genome Sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* Directly

from Sputum Samples. *Methods Mol Biol*, 2314, 459-480. doi:10.1007/978-1-0716-

1460-0\_20

Halldorsson, B. V., Eggertsson, H. P., Moore, K. H. S., Hauswedell, H., Eiriksson, O.,

Ulfarsson, M. O., . . . Stefansson, K. (2022). The sequences of 150,119 genomes in

the UK Biobank. *Nature*, 607(7920), 732-740. doi:10.1038/s41586-022-04965-x

## 陸、課程活動照片



▲ 牛津大學 St. Edmund Hall 院長致詞



▲ 本梯次領隊柳瑞明醫師與 OXCEP 主席課後合影。



▲ 參觀 St. Edmund 圖書館。



▲ 牛津大學副校長 Prof. Chas Bountra 授課。



▲ 講師 (Prof. Leanne Hodson) 與學員課後討論。



▲ 課程主席 Prof. Chris Conlon 主持結訓課程檢討與學員回饋。



▲ 豐原醫院姜淑芬主任通過結訓考核，由學院院長親頒結訓證書。



▲ 臺東醫院張昱維醫檢師通過結訓考核，由學院院長親頒結訓證書。



▲ 課程結訓合照。本梯學員於結訓後在牛津大學聖阿蒙學院廣場與學院院長(前排中)、OXCEP 主席(前排右四)與學院教職員合影。(後排左四為豐原醫院姜淑芬主任；後排右五為張昱維醫檢師。)