

出國報告（出國報告類別：開會）

研究皮膚醫學會2024年會
（美國達拉斯）
海報發表及參訪心得報告書

服務機關：國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱：巫政霖，專任主治醫師兼臨床助理教授

派赴國家：美國

出國期間：2024/5/13-2024/5/21

報告日期：2024/6/1

摘要

本人於 2024 年 5 月 14 日至 5 月 22 日前往美國，於 5 月 15 日至 5 月 18 日參加在達拉斯舉行的研究皮膚醫學會 2024 年會（Society of Investigative Dermatology 2024 Annual Meeting）；另外利用於舊金山轉機的機會參訪加州大學舊金山分校（University of California San Francisco, UCSF）的兩間研究實驗室。

研究皮膚醫學會是一個致力於促進皮膚科學研究和臨床應用的非營利性學術組織。該學會匯集了來自世界各地的皮膚科學專家和研究人員，定期舉辦年會和其他學術活動，為與會者提供交流最新研究成果、分享臨床經驗以及建立國際合作的平台。學會的宗旨是提高皮膚科學的整體水準，推動皮膚疾病的預防、診斷和治療的進步。

此行的主要目的有二：一是參加研究皮膚醫學會年會，發表研究成果並學習頂尖學者的研究心得；二是參訪 UCSF 的兩個研究實驗室，包括 Prof. Rosenblum 主持的皮膚免疫學實驗室和 Dr. Shain 主持的皮膚癌基因研究實驗室。通過實驗室參訪、學術交流和會議發表等方式，本人對皮膚科學前瞻研究有了更深入的認識，也建立了寶貴的國際聯繫。以下將分別記錄參訪行程和詳述重要收穫。

目次

| | |
|--------|----|
| 一、目的 | 1 |
| 二、過程 | 2 |
| 三、心得 | 3 |
| 四、建議事項 | 12 |

本文

一、目的

(一) 會議名稱：

中文：研究皮膚醫學會2024年會

英文：Society of Investigative Dermatology 2024 Annual Meeting

(二) 海報發表論文題目：

中文：利用數位病理學和雙重免疫組織化學染色技術提高肢端黑色素瘤的診斷精確度

英文：Enhancing diagnostic precision in acral melanoma with digital pathology on dual immunohistochemical staining techniques

二、 過程

我在 5/13 日晚間抵達舊金山，隔天（5/14）即前往位於 UCSF 的 Parnassus 校區的 Prof. Rosenblum 實驗室參訪。

接下來我搭乘夜間班機前往達拉斯參加研究皮膚醫學會會議，今年度的會議地點是 Hilton Anatole，位在距離 Fort Worth 機場大約 30 分鐘車程的市區。會議持續四天，包括夜間的 Trainee Networking Event、Social Event 等。

最後在返台之前，我回到舊金山並利用時間去拜訪 Dr. Shain 皮膚基因學實驗室，與實驗室主持人和成員交換意見。

以下就幾個重要的議題紀錄內容及心得。

三、心得

(一) Prof. Rosenblum 實驗室免疫學實驗室

Prof. Rosenblum 實驗室特別關注調節性 T 細胞 (regulatory T cells, Tregs) 在各種免疫疾病中的作用。其中皮膚因為是人體最大的器官，許多皮膚疾病如化膿性汗腺炎、異位性皮膚炎、紅斑性狼瘡，甚至目前因為癌症治療藥物產生的不良反應等都與免疫失調有關。深入理解皮膚組織中免疫反應的調控機制，有助於我們更好地診斷和治療這些疾病。

Tregs 是一群能夠抑制過度免疫反應、維持免疫耐受的特殊 T 細胞。他們的研究發現，Tregs 不僅能在皮膚組織中控制免疫反應的強度和持續時間，還具有一些替代功能，例如促進組織修復、維持幹細胞複製與分化平衡等。這提示我們 Tregs 可能是連接免疫反應與組織恆定的關鍵環節。

在臨床上，我們常觀察到某些患者的皮膚病變反覆發作、難以控制，這許多疾病可能與 Tregs 和其他免疫調節分子（例如：interleukins）功能失調有關。透過 Prof. Rosenblum 的研究，我們或許能開發出新的診斷或治療方式，如特異性的增強或調控 Tregs 的活性或數量，從而達到更好的控制疾病的效果。此外，他們對 Tregs 其他功能的探索也啟發我們從多角度思考皮膚疾病的發生機制，不僅僅局限於免疫層面。

(二) 氣候變遷 (Climate change)

近年來氣候變遷對人類健康的影響日益受到重視，皮膚作為人體的第一道防線，首當其衝。在研究皮膚醫學會年會上，有多位學者分享了他們在這一領域的最新研究成果。

全球暖化導致紫外線輻射增強，加速了皮膚老化的進程。研究顯示，高強度和長時間的紫外線照射會誘發皮膚中基質金屬蛋白酶的表達，降解膠原蛋白和彈性蛋白，導致皮膚鬆弛、皺紋形成。同時紫外線還會導致表皮和真皮中的色素細胞功能亢進，產生更多的黑色素、加重色斑的形成。這提醒我們在臨床工作中要更加重視光老化的預防和治療。

其次氣候變遷還影響皮膚微生物菌群的構成和活性，進而影響皮膚屏障功能和免疫反應。一項研究發現，在高溫和高濕環境下皮膚表面的金黃色葡萄球菌和白色念珠菌的比率升高，而微生物菌相 microbiome 改變被認為與皮膚炎和過敏的發病相關，在其他類型疾病領域也有越來越多類似的研究。另一項研究則顯示，極端氣候事件如洪水、颶風等可能導致皮膚傳染病的暴發。這些研究揭示了氣候變遷對皮膚健康的複雜影響，提示我們要提高警惕，做好相應的預防和診治準備。

此外，空氣污染與皮膚老化的相關性也再次被強調，污染源包括 PM2.5、NO₂ 等污染物的累積暴露量與皮膚老化或疾病惡化息息相關。總結來說，氣候變遷對皮膚健康的影響是多方面的，涉及老化、色素、屏障功能、免疫反應和傳染病等諸多領域。研究者和臨床醫師試著瞭解這些新的致病機制和風險因素，調整診療模式，為患者提供更加全面和精準的皮膚健康管理服務。

(三) 遺傳性表皮分解性水泡症 (epidermolysis bullosa, EB)

在研究皮膚醫學會年會上我有幸聆聽了 Prof. John McGrath 所主持的遺傳性表皮分解性水泡症專場。他特別邀請了一位專業講者和兩位患者家屬來分享他們的經歷和心聲，讓我對這一群體的苦難有了更切身的體會。

EB 是一組由於表皮和真皮連接蛋白基因突變而導致的遺傳性皮膚病，患者的皮膚和黏膜極度脆弱，輕微摩擦就會導致水泡、糜爛和溝瘍的形成。重症患者終

身受創面折磨，面臨多種併發症的威脅，生活品質極差。然而由於 EB 屬於罕見病，公眾對其認識不足，患者常面臨誤解和歧視。

在分享會上，兩位 EB 患兒的家長講述了他們的心路歷程。他們一開始對孩子的診斷感到困惑和絕望，醫療資源的匱乏更讓他們舉步維艱。會議上也撥放了這兩位孩子的交流對話錄影，他們雖然過得辛苦，但是都還是對未來懷抱夢想，希望在疾病能獲得控制的同時也能做自己理想的工作和回饋社會。

患者和家屬在通過與醫生的密切溝通後逐漸掌握了護理技能，學會了如何預防和處理創面感染，也有機會嘗試特殊敷料和營養品，在多方合作下讓病童的狀況逐漸穩定下來。同時，現在許多國家會透過成立病友會或類似的患者組織來交流經驗、互相鼓勵與支持。雖然路途艱辛，但家長與孩子之間愛給了他們無窮的力量。

Prof. McGrath 在總結時強調，隨著基因診斷和治療技術的進步，EB 的精準診療時代已經到來。目前針對某些類型 EB 的基因治療、細胞治療和蛋白替代療法已經進入臨床試驗階段，有望進一步改變患者的預後。成大醫院和醫學院長期與 Prof. McGrath 有密切聯繫，讓我們有機會第一時間接觸到這些進展，為患者帶來新的希望。同時，我們還可以繼續強化病友會的功能，並提醒社會各界給予他們更多的關愛和支持。

(四) 個人海報發表：數位病理的臨床應用

在研究皮膚醫學會年會上，我有幸展示了我們團隊在應用數位病理和雙重免疫組織化學染色技術診斷肢端黑色素瘤方面的最新研究成果。肢端黑色素瘤是發生在手掌、腳底和指甲下的黑色素瘤亞型，好發於東亞地區人種，由於其特殊的臨床表現和組織學特徵，常常難以早期診斷和鑑別診斷。我們的研究旨在開發新的診斷方法提高肢端黑色素瘤的診斷精確性。

我們的研究首先分析了黑色素瘤優先表達抗原（preferentially expressed antigen in melanoma, PRAME）在正常皮膚、原發性黑色素瘤和轉移性黑色素瘤中的表達差異，發現 PRAME 在黑色素瘤中顯著高表達。接下來，我們對已發表的研究進行了系統綜述和交叉分析，發現以增生的黑色素細胞 PRAME 陽性 $\geq 50\%$ 為截斷值時，其對肢端黑色素瘤的診斷敏感性為 68.8%、特異性為 94.2%，但不同研究間存在明顯的異質性。這讓我們認為有必要在本地醫院建立 PRAME 評估的標準化。

為了更直觀地展示 PRAME 在黑色素細胞痣和黑色素瘤中的表達模式，我們進行了立體病理學實驗：將組織塊透明化後進行染色和全景共聚焦顯微成像，清晰地展示了 PRAME 在病變組織中的空間分佈特點。

後續在臨床樣本的分析中，我們採用了 Melan-A 和 PRAME 雙重免疫組織化學染色，並將切片掃描為數位全景影像。利用 QuantCenter® 軟件我們精確定量分析了 Melan-A 陽性黑色素細胞的 PRAME 的細胞核染色強度以及細胞核形態參數等，客觀評估了 PRAME 的表達水平。

最後我們統計分析了 PRAME 表達狀態和其他組織學特徵與肢端黑色素瘤患者預後的關係。結果顯示，腫瘤細胞的 PRAME 染色強度與疾病無進展生存期顯著相關，而細胞核圓度則與黑色素瘤特異性生存期相關。這些發現提示 PRAME 表達可能是肢端黑色素瘤的一個潛在預後標記，值得進一步探索其背後的生物學機制。

總結來說，我們的研究展示了數位病理技術在提高肢端黑色素瘤診斷精確性方面的潛力。通過整合形態學、分子標誌物和臨床資料，數位病理能夠為臨床醫師提供更全面、更客觀的診斷依據。作為台灣病理學會的成員，我很榮幸能夠參與數位病理平臺的建設和推廣。我們致力於開發符合本土需求的數位化或甚

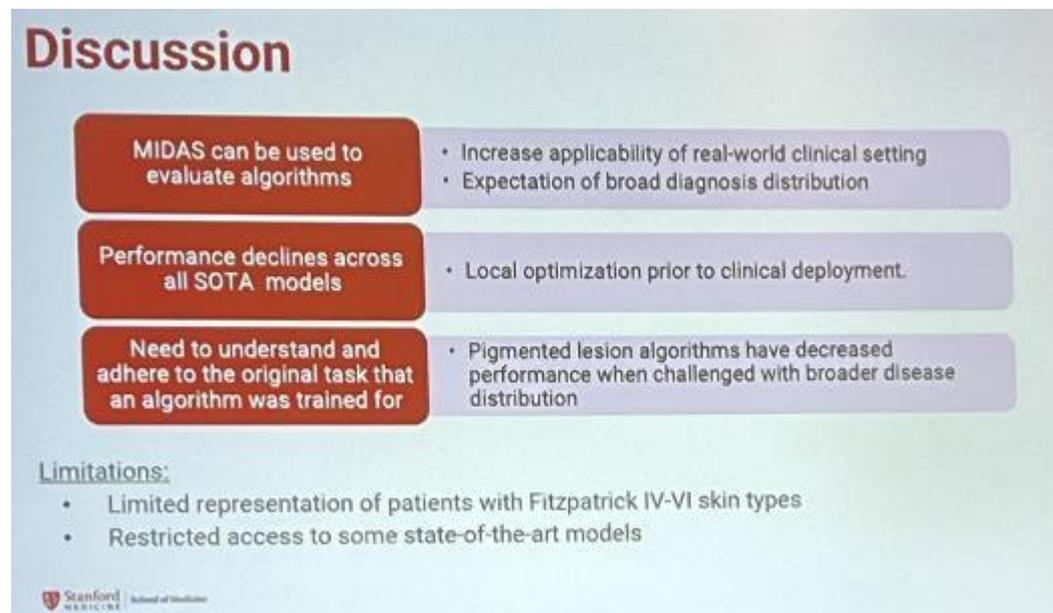
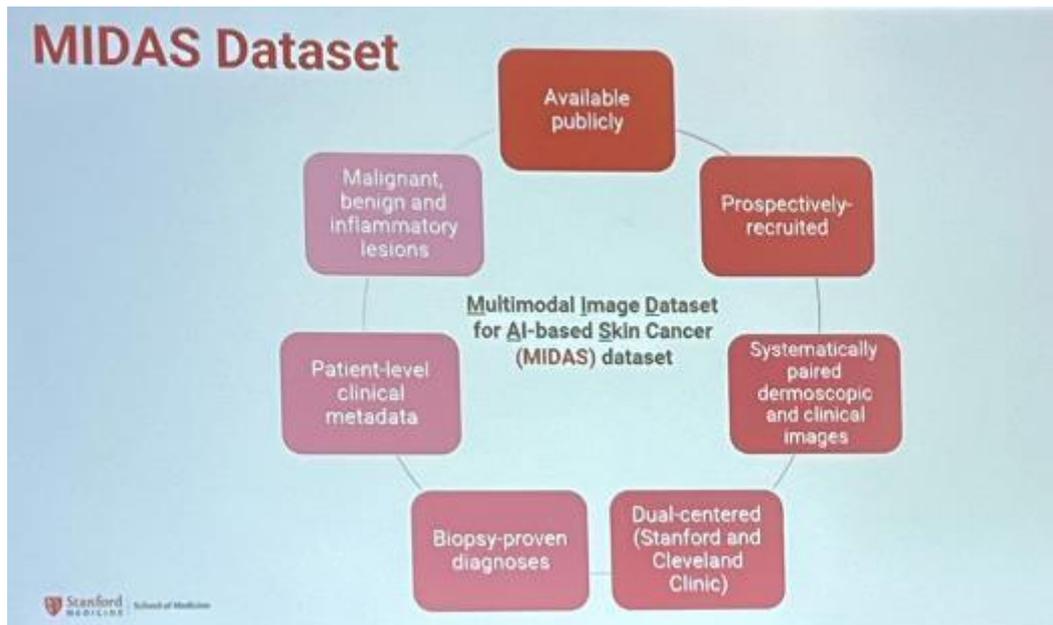
至人工智慧的輔助系統，應用在全片影像掃描和影像分析流程。未來目標是建立病理大資料庫，促進多中心合作，最終惠及廣大患者。相信隨著數位病理基礎設施的不斷完善，數位病理診斷將成為臨床常規，有機會大大提升腫瘤等疾病的精準診療水準。

(五) 人工智慧在皮膚研究和臨床醫學的應用發展

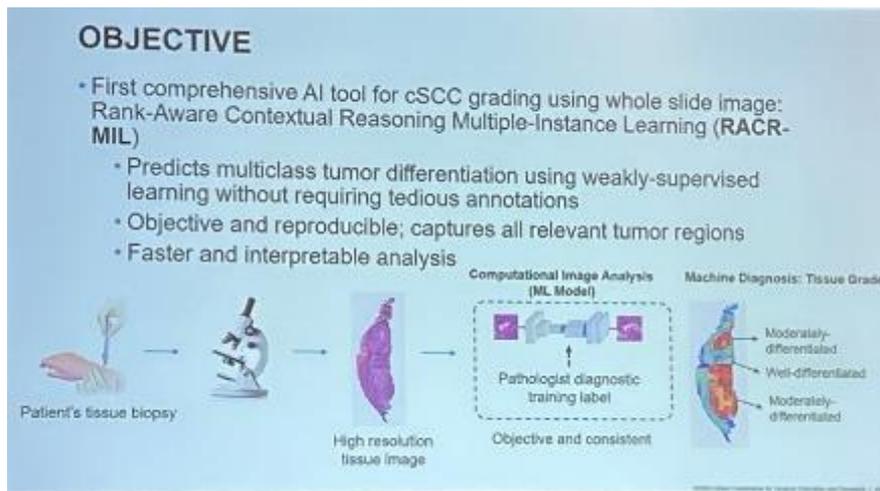
在這次的年會上，人工智慧在皮膚科領域的發展和應用也是一大亮點。多場演講和討論環節都圍繞這一主題展開，反映了人工智慧技術在皮膚醫學研究和臨床實踐中的巨大潛力。

來自 Stanford University 的團隊介紹了一個皮膚科研究專用的臨床和皮膚鏡圖像數據資料 (Multimodal Image Dataset for AI-based Skin Cancer)，包含了大量經過標註的皮膚病變圖像，涵蓋了色素痣、黑色素瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌等多種常見皮膚腫瘤以及各種炎性皮膚病。利用這一數據集，研究者可以訓練自動識別和分類皮膚病變的模型以輔助臨床診斷。

另一個引人注目的報告來自 Mayo Clinic，研究團隊開發了一款基於人工智慧的皮膚鱗狀細胞癌風險分層工具。該工具整合了患者的臨床特徵、組織病理特徵和基因測序結果，利用機器學習算法構建風險預測模型。研究顯示該模型能夠有效區分低、中、高風險患者，進一步指引個人化治療和追蹤時程的制定。相比傳統依靠臨床經驗的風險評估方式，人工智慧模型能夠發掘交叉分析臨床、病理和基因等變項，已做出更精準的預測。



本次研究皮膚醫學會年會上的諸多報告展示了人工智慧技術在皮膚醫學領域和教學等的廣泛應用前景，涵蓋了皮膚腫瘤、發炎性疾病和色素性疾病等多個方向。這些工具預期可成為臨床醫師的助力，實現智能化、精準化的診療，同時為患者提供更便捷、高質量的醫療服務。作為一名皮膚病理科醫師，我深感數位化和人工智慧技術的發展將深刻重塑醫學的未來。如果有機會的話，希望能主動擁抱新技術，探索資訊科技在皮膚病理診斷中的應用，並利用人工智慧探詢數據潛能，最終造福患者。



(六) Dr. Shain 皮膚基因學實驗室

在研究皮膚醫學會年會結束後，我在返國前另外回到舊金山參訪了加州大學舊金山分校 Mt. Zion 校區皮膚科的 Dr. Alan Hunter Shain 實驗室。該實驗室致力於運用多體學技術，闡明皮膚細胞和腫瘤發生發展過程中的分子機制，尤其聚焦在黑色素細胞、角質形成細胞及其相關腫瘤（黑色素瘤和皮膚鱗狀細胞癌）的遺傳和轉錄組改變。

Dr. Shain 向我詳細介紹了他們的研究策略和最新進展。該實驗室採用了一系列先進的組學技術，如全基因組測序、全外顯子組測序、RNA 測序、甲基化測序等，對採集的皮膚組織標本和細胞群進行多維度的分子描述，從基因突變、基因套數變異、轉錄組表達、表觀遺傳修飾等層面入手，系統性地揭示皮膚細胞惡性轉化的分子機制。他們發現，黑色素瘤和皮膚鱗狀細胞癌在發生過程中累積了一系列特異性的基因組學改變，這些改變參與調控細胞增殖、凋亡、侵襲、代謝、免疫等關鍵生物學過程，為腫瘤的發生發展提供了驅動力。這些研究成果不僅加深了我們對皮膚腫瘤發病機制的認識，也為尋找新的腫瘤標誌物和治療靶點提供了重要線索。

除了組織細胞層級的研究，Dr. Shain 實驗室近期還開展了先進的單細胞和空間組學研究。傳統的組學分析通常基於組織或細胞群，反映的是細胞總體的平均特徵，忽略了細胞與細胞之間的差異和空間異質性。單細胞測序技術可以獲得每個細胞的分子圖譜，揭示細胞群體的異質性，識別特殊的細胞亞群(如腫瘤幹細胞、耐藥細胞等)，探索細胞譜系和進化軌跡。而空間轉錄組學技術則在保留細胞空間位置信息的基礎上進行表達分析，繪製基因表達的空間圖譜，研究不同細胞類群在組織內的分佈和交互作用。Dr. Shain 實驗室利用這兩項先進的技術，加上與 UCSF 皮膚病理醫師的密切合作，得以系統性解析了黑色素瘤和鱗狀細胞癌的細胞異質性和空間異質性特徵，發現了多個與腫瘤進展和預後相關的細胞亞群和空間表達模式。這些研究不僅為深入理解腫瘤生物學提供了新的視角，也為發展個體化診療策略提供了新的思路。

作為一名臨床醫師和科研工作者，我對 Dr. Shain 實驗室的研究工作印象深刻。他們將多組學技術和前沿的單細胞、空間組學分析創新性地應用於皮膚腫瘤研究，取得了一系列重要發現，推動了皮膚腫瘤基礎和轉化醫學研究的發展。這次參訪讓我深切感受到多組學時代的來臨，跨領域數據分析和整合的重要性日益凸顯。未來，我期望與 Dr. Shain 團隊持續合作，利用新技術、新方法探索皮膚疾病的分子機制，為精準醫療時代的到來做好準備，為患者提供更加個體化、有針對性的診療方案，共同推動皮膚病理學和轉化醫學研究的發展。

Enhancing diagnostic precision in acral melanoma with digital pathology on dual immunohistochemical staining techniques

Yuan-Chin Fu¹, Lin-Yuan Kao¹, I-Tzu Lai², Zhong-Yuan Tu¹, Cheng-Lin Wu^{1,3}

¹ Department of Pathology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

² Department of Dermatology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

³ Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

ABSTRACT

The study utilized digital pathology and dual immunohistochemical staining techniques to quantitatively extract morphological parameters and analyze PRAME expression in acral melanoma, revealing significant differences between malignant and benign lesions. Furthermore, PRAME staining intensity and nuclear circularity of the melanoma cells correlate with clinical outcomes. These findings highlight the importance of standardizing PRAME interpretation criteria and warrant further investigation into the underlying biological mechanisms. The study demonstrates the potential of digital pathology in enhancing the diagnostic precision of acral melanoma across diverse East Asian populations.

Introduction

Acral melanoma, a subtype of melanoma occurring on the palms, soles, and nail beds, poses significant diagnostic challenges. Despite the utilization of auxiliary immunohistochemical stains such as Preferentially Expressed Antigen in Melanoma (PRAME), accurate diagnosis remains challenging. The current practice of relying on manual visual estimation is inadequate for precise evaluation, and the absence of standardized criteria for interpreting PRAME stains contributes to variability in diagnostic sensitivity and specificity. The prognostic significance of PRAME expression in melanoma has not been established.

Material and Methods

- The study was approved by the Institutional Review Board (A-ER-113-031) and granted by NCKUH-11306013.
- We began by analyzing PRAME expression profiles across human normal, tumoral, and metastatic pan-cancer tissues using the TNMplot online tool.
- We conducted a systematic literature review in four databases and performed a meta-analysis on 12 articles providing data on PRAME-positive cases and diagnostic criteria in acral melanoma.
- We conducted 3D pathology experiments on malignant and benign acral melanocytic lesions, staining with PRAME, DAPI, and DAB, followed by clearing and 3D histopathology imaging.
- We performed double staining on 82 clinical specimens and digitalized the sections into whole-slide images. We used the HistoQuant function to screen the melan-A-positive cells and the CellQuant function to evaluate the nuclear staining intensity of PRAME. Therefore, we could precisely evaluate the nuclear parameter and PRAME expression on melan-A-positive melanocytes with QuantCenter3D software.
- Finally, we statistically analyzed the PRAME expression status and other histological features with the clinical outcomes in acral melanoma.

Results

- PRAME mRNA expression significantly differed in cutaneous melanomas compared to normal tissues based on RNA-seq and gene chip data.

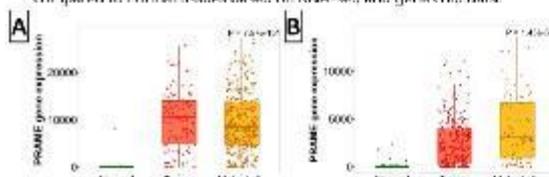


Figure 1. The differential expression of PRAME in normal skin (n=4/4), tumor (n=13), and metastatic tissues (n=8) as captured through biochip based on RNA-seq and gene chip data from TNMplot.

- With a 50% cut-off for PRAME-positive proliferating melanocytes, the sensitivity and specificity were 68.8% and 54.2%, respectively, with considerable inter-series differences in the meta-analysis.
- Microscopic photos and 3D immunofluorescence projections (PRAME green, DAPI red, DAB blue) were obtained for acral nevus (Fig. 2A and 2C) and acral melanoma (Fig. 2B and 2D). The bar plot (Fig. 2E) compared PRAME expression between nevus and melanoma using density \times intensity signals from 3D specimen slices. PRAME signals were extracted from 200 slices (Fig. 2⁻) and analyzed using Python and OpenCV to understand spatial distribution.
- In melan-A-positive tumor cells, PRAME staining intensity correlated with progression-free survival (Fig. 3A), while nuclear circularity was associated with melanoma-specific survival (Fig. 3B). Further research is needed to elucidate the underlying biological mechanisms.

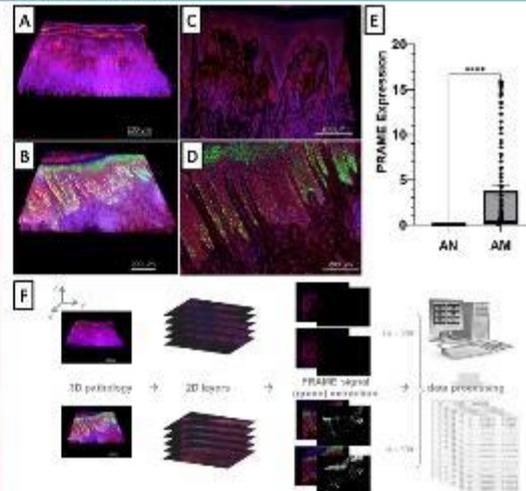


Figure 2. Tissue clearing enhances 3D visualization of PRAME expression in acral melanocytic lesions. (A-D) Microscopic images and 3D projections of AN and AM. (E) PRAME expression comparison. (F) Spatial analysis workflow.

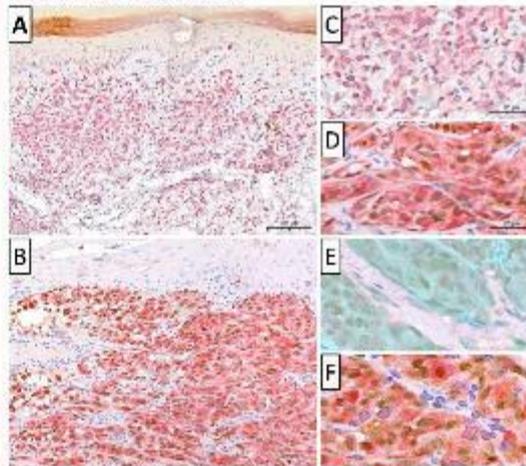


Figure 3. Double-stained whole-slide images of (A, C) and nevus and (B, D) acral melanoma visualized using Slide Viewer3 and QuantCenter3D systems. Micro A detected by Fast Red, PRAME by DAB, HistoQuant (F) screens melan-A-positive cells, CellQuant (F) evaluates PRAME nuclear staining intensity.

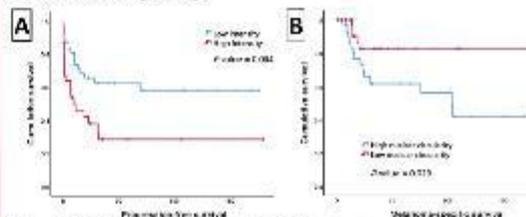


Figure 4. Kaplan-Meier survival analysis of PRAME staining intensity (A) and nuclear circularity (B) in acral melanomas.

References

1. Jaganmoorthy G, et al. *Adv J Surg Pathol* 2018; 12(11):1455-65
2. Sarrafizadeh G, et al. *Adv J Surg Pathol* 2022; 16(5):579-90
3. Li H, et al. *Diagn Pathol* 2022; 17(1):12
4. El-Khatib HN, et al. *Histolomology* 2022; 51(6):508-17
5. Hsu, et al. *Adv Pathol* 2022; 12(1):9-17
6. Saitoh et al. *J Cutan Pathol* 2022; 49(11):839-67
7. McBride D, et al. *J Cutan Pathol* 2022; 49(3):220-30
8. Mani-Ohl et al. *J Clin Pathol* 1993; 46(3):368-71
9. Jung H, et al. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(1):97-105



四、 建議事項

加強國際交流與合作

- 鼓勵並支持醫師和研究人員多參與國際學術會議，與國外同行交流和分享最新研究進展和臨床經驗。
- 積極開展與國外知名實驗室的合作計畫，互訪交流，共同開展前瞻課題研究。
- 爭取舉辦或承辦國際學術會議，提高台灣學界在國際上的能見度和影響力。

推動數位病理平臺和人工智慧技術的臨床轉化應用

- 建立符合本土需求的數位病理標準作業流程，包含全片掃描和影像分析規範。
- 發展人工智慧輔助診斷系統，整合形態學、免疫組織化學染色和基因檢測等資訊，提高疾病的診斷精確性。
- 建立多中心的數位化資料庫，促進資源共享和大數據分析，以利聯邦式學習。
- 加強醫師的數位病理和人工智慧技術培訓，儲備複合型人才。

促進基礎與臨床的轉化研究

- 鼓勵臨床醫師與基礎研究人員密切溝通，圍繞臨床需求開展轉化研究。引進多組學、單細胞測序、空間轉錄組等先進技術，深入探索疾病的發病機制。
- 將基礎研究的新發現及時轉化應用於臨床，開發新的診斷標誌物和治療靶點，優化診療方案。
- 加強與生物資訊、統計學、藥學等學科的跨領域合作，推動化精準醫療的發展。